

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Слободан В. Мићовић

Проспективно рандомизовано
испитивање безбедности и ефикасности
хируршке ревакуларизације миокарда
после имплантације каротидног стента у
односу на симултану каротидну и
коронарну хируршку ревакуларизацију

Докторска дисертација

Београд, 2016

UNIVERSITY OF BELGRADE

MEDICAL SCHOOL

Slobodan V. Mićović

The prospective randomized study of
the safety and efficacy of surgical
revascularization of myocardium after
carotid stent implantation versus
simultaneous carotid and coronary surgical
revascularization

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2016

Ментор:

Проф. Др. Предраг Милојевић, редовни професор на
Медицинском Факултету Универзитета у Београду

Чланови комисије:

1. Проф. Др. Миодраг Перић, редовни професор на
Медицинском Факултету Универзитета у Београду

2. Проф. Др. Драган Сагић, редовни професор на
Медицинском Факултету Универзитета у Београду

3. Проф. Др. Владислав Арсов, Медицински Факултет
Универзитета у Београду- у пензији

Изјава Захвалности:

Професору Предрагу Милојевићу , мом ментору, на залагању, подршци и посвећености које је обележило наш рад, као и свим колегама са интервентне радиологије, одељења васкуларне хирургије, кардиохирургије и одељења преоперативне припреме.

Захваљујем се својим родитељима на несебичној инвестицији у моје образовање и мојој супрузи на спремности да ме подржи у мојим стремљењима.

Овај рад посвећујем својој породици, супрузи Марини, кћеркама Ањи и Нини и својој мајци Јелени и оцу Војиславу.

Проспективно рандомизовано испитивање безбедности и ефективности хируршке реваскуларизације миокарда после имплантације каротидног стента у односу на симултану каротидну и коронарну хируршку реваскуларизацију

Резиме:

Увод:

Инциденца тешке каротидне болести у пацијената који се подвргавају операцији реваскуларизације срца је у распону од 6-12%. У ових пацијената постоји три пута већи ризик од неуролошких компликација након миокардне реваскуларизације, чак и у случајевима асимптоматске каротидне болести. И поред присутних доказа о комплексности и озбиљности комбиноване каротидне и коронарне болести, оптималан третман је и даље контроверзан. Два протокола се најчешће користе: каротидно стентирање или ендартеректомија која претходи реваскуларизацији срца 2-4 недеље или, симултана интервенција. Ниједна од ових опција није показала супериорност, а, за сада, не постоје ни рандомизоване студије који би дале одговор на то питање. Код временски раздвојених интервенција где се примарно лечи каротидна болест, ризик од акутног инфаркта миокарда пре срчане операције је висок, уколико је у питању каротидна ендартеректомија, док у стентирању постоји већи ризик од неуролошких компликација. С друге стране, симултана операција је повезана са повишеним периоперативним морбидитетом и морталитетом. Код симултане хируршке реваскуларизације, и поред елиминисања међу-процедуралног ризика, резултати су слични хируршкој интервенцији у два времена, а у многим студијама су инфериорнији у односу на резултате каротидног стентирања и коронарног премешавања када се изводи одвојено, углавном, због високог ризика од периоперативног шлога. Однедавно, доступни су подаци о четвртој опцији- симултано каротидно стентирање и миокардна реваскуларизација. Све серије су нерандомизоване, већина је ретроспективна, а све су лимитиране малим бројем пацијената и имају различите периперационе и постпроцедуралне протоколе. Ова студија је проспективна, рандомизована, а њен циљ је поређење раних и

средњорочних резултата симултане хибридне реваскуларизације (каротидно стентирање и миокардна реваскуларизација) са хируршком комбинованом каротидном ендартеректомијом и коронарном операцијом.

Материјал и методе:

Ово је проспективна, рандомизована студија рађена у једном центру у периоду од априла 2012 до јуна 2015 године. Рандомизација је урађена између две групе у односу 1:1: Група 1 - хибридна група и група 2 - хируршка група.

Критеријуми за укључивање у студију били су:

Постојање тешке тросудовне болести или болести главног стабла, која није погодна за перкутану интервенцију и постојање конкомитантне каротидне болести дефинисане као стеноза каротидне артерије већа од 50% код симптоматских болесника или преко 80% код асимптоматске болести, (детерминисано по НАСЦЕТ критеријумима), која је погодна и за перкутану и за класичну хируршку интервенцију. Критеријуми за искључивање из студије били су: потреба за хитном операцијом, тешка срчана слабост дефинисана као NYHA класа IV и, или ејекциона фракција мања од 20%, конкомитантна валвуларна болест и преоперативна атријална фибрилација. Каротидна процедура се изводи, непосредно пре коронарне интервенције, у локалној анестезији перкутаним феморалним приступом, уз коришћење стента и антиемболијске заштите. Успешним резултатом је сматрано постојање резидуалне стенозе мање од 20%. Каротидна ендартеректомија је рађена пре миокардне реваскуларизације током исте опште анестезије. Сви пацијенти су подвргнути еверзионој ендартеректомији без употребе шанта. Аортокоронарно премошћавање је рађено у општој анестезији, уз помоћ екстракорпоралне циркулације, по устаљеној стандардној пракси.

Примарни циљ студије је дефинисан као инциденца шлога, инфаркта миокарда и смрти тридесет дана након интервенције и током средњорочног праћења.

Секундарни предетерминисани циљеви студије су укључили инциденцу крварења, инфекције, неурокогнитивних поремећаја, атријалне фибрилације и потребу за трансфузијом крви, као и дужину хоспитализације и време проведено у интензивној нези. Обрада постоперативних и тридесетодневних резултата је била могућа код

свих 60 пацијената. Анализа резултата средњорочног праћења је била доступна код 58 пацијената. У анализи су коришћене стандардне статистичке методе.

Резултати:

Студијом је обухваћено 60 пацијената - 30 у првој - хибридној групи и 30 у другој - хируршкој групи. Преоперативне карактеристике пацијената се нису разликовале по групама. Лева унутрашња торакална артерија је искоришћена код 59 од 60 пацијената. Просечан број употребљених графтова се није разликовао између две групе (3.1 за прву групу а 3.066 за другу групу, $\chi^2=6.924$; $df=5$; $p=0.226$).

Није било сигнификантне разлике у трајању екстракорпоралне циркулације између група (66.87 ± 23.938 минута за прву групу у односу на 74.47 ± 38.283 минута за другу групу, $df=58$, $p=0.360$, $SE=8.243$ за 95% интервал поверења -8.901 до 24.101). Током тридесетодневног праћења, морталитет је забележен код два болесника у хируршкој групи. У хибридној групи није било смртних исхода, али није потврђена статистички значајна разлика између група ($\chi^2=2.069$; $df=2$; $p=0.355$). Такође, није нађена разлика у степену губитка крви током првих 6 часова након КАБГ, и поред употребе двојне антиагрегационе терапије у групи 1 (186.67 ± 155.881 мл за хибридную групу и 202 ± 114.843 мл за хируршку групу, $df=58$, $p=0.666$, $SE=35.350$, 95% интервал поверења -55.427 до 86.093).

Дискусија:

Ово је прва рандомизована проспективна студија у којој се пореде ефикасност и безбедност два различита модалитета лечења каротидне болести, перкутани и хируршки, код пацијената код којих је потребно урадити симултану процедуру на каротидној артерији и аортокоронарно премошћавање. Ови резултати, иако добијени на ограниченом броју пацијената, потврђују да су обе процедуре безбедне. Четири неуролошке компликације су се појавиле у КЕА-КАБГ групи. У хибридној групи није забележен ниједан смртни исход, али су забележене четири неуролошке компликације. Није било разлике у инциденци секундарних циљева између група, осим у дужини хоспитализације која је била сигнификантно мања за хибридную групу. Није примећен већи губитак крви, повећана потреба за трансфузијом крви након операције нити повећање инциденце касне тампонаде,

што потврђује да је давање двојне антиагрегационе терапије након КАС и КАБГ безбедно. Ако говоримо о ограничењима студије, мали број пацијената је главни ограничавајући фактор у доношењу битних закључака. Такође, период праћења од само 36 месеци није дозволио да анализирамо дугорочне резултате.

Закључак:

Ова студија је показала да је хибридна процедура каротидног стентирања и коронарне хирургије клинички прихватљива метода, уколико се изводи у великим центрима и да има компарабилне ране и средњорочне резултате, у поређењу са комбинованом хирургијом код кардијално стабилних, ниско ризичних пацијената. Мултицентричне, рандомизоване, дуготрајне студије на већем броју болесника су неопходне пре доношења дефинитивних закључака о вредности ове процедуре.

Кључне речи: коронарна болест, каротидна артерија, стентирање, ендартеректомија, мождани удар, транзиторни исхемијски атак, симултана операција, хибридна процедура, антиагрегациони третман, инфаркт

Научна област: Општа Хирургија

Ужа научна област: Кардиохирургија

The prospective randomized study of the safety and efficacy of surgical revascularization of myocardium after carotid stent implantation versus simultaneous carotid and coronary surgical revascularization

Abstract:

Introduction:

The prevalence of severe carotid artery disease among patients undergoing coronary artery bypass surgery (CABG) is estimated to be 6-12%. These patients have three-fold higher risk for neurological complications after CABG, even if the carotid artery disease is asymptomatic.

Despite the acknowledgment of its significance, treatment options for the significant carotid artery disease in the patient undergoing CABG remain controversial. Overall, two protocols are widely used: staged procedure, with carotid artery stenting (CAS) or carotid eversion endarterectomy (CEA) followed by CABG (2-4 weeks later), and simultaneous CAS/CEA with CABG. However, either of these proved not to be superior. Moreover, there have been no randomized trials aiming to assess properly which strategy is more appropriate. In the staged surgical approach that addresses the carotid artery lesion first, the risk of acute myocardial infarction prior to CABG is rather high when performing CEA while the risk of stroke is increased in patients undergoing CAS. On the other hand, the combined surgical approach is associated with an increased risk of both cerebral and cardiac mortality and morbidity. With combined CEA/CABG, despite eliminating inter-stage risk, outcomes have been similar to staged CEA/CABG and in many studies inferior to the staged CAS/CABG, mainly due to higher operative stroke risk.

Recently, more data are available for the fourth option - the simultaneous, combined approach of CAS and CABG. All published series were nonrandomized, most

were retrospective, and all with limited number of patients, as well as with different peri- and postprocedural protocols. We performed prospective, randomized study with an aim to compare the early postprocedural results of simultaneous hybrid CAS and coronary bypass surgery vs. concomitant CEA – CABG procedure.

Material and methods:

This was a prospective, randomized single center study done between April 2012 and June 2015. Randomization was done in the 1:1 fashion between two groups: Group 1- hybrid CAS and CABG, and Group 2- concomitant CEA and coronary bypass surgery.

Inclusion criteria were: Severe triple vessel coronary artery disease or significant left main stenosis unsuitable for percutaneous treatment and significant carotid artery disease defined as carotid artery stenosis >50% in the symptomatic patients or >80% in asymptomatic patients (as determined by the NASCET criteria) manageable both by surgery or percutaneous intervention. Exclusion criteria were: need for urgent carotid/coronary treatment, severe heart failure defined as NYHA class IV and/or left ventricular ejection fraction $\leq 20\%$, valvular disease requiring surgery and preoperative atrial fibrillation.

CAS procedure was performed shortly before coronary operation, under the local anesthesia using a percutaneous transfemoral access, with the use of stents and protection devices. Results of the CAS were considered successful if residual stenosis was ≤ 20 .

CEA was done just before the myocardial revascularization during the same deep general anaesthesia All patients underwent eversion endarterectomy without the shunt.

CABG was performed in general anaesthesia using cardiopulmonary bypass according to the standard practice.

Primary end point was defined as incidence of stroke, myocardial infarction and death during 30 days after surgery.

Secondary end-points included occurrence of bleeding, infection, neurocognitive disorders, atrial fibrillation and need for blood transfusion and duration of hospital stay and the time spent in the intensive care unit.

Analysis of immediate and 30-day outcomes was possible in all 60 patients. Analysis of the mid-term results (36 months) was performed in 58 patients. For statistical analysis we used standard statistical methods.

Results:

Overall, 60 patients (Group 1 CAS/CABG- 30 patients, and Group 2 CEA/CABG- 30 patients) were included in the study. Baseline patient's characteristics did not differ between groups.

Left internal mammary artery was used in 59/60 patients. Average number of grafts used did not differ between study groups (3.1 for CAS group and 3.066 for CEA group, $\chi^2=6.924$; $df=5$; $p=0.226$). Duration of extracorporeal circulation did not differ between groups (66.87 ± 23.938 minutes for CAS group and 74.47 ± 38.283 minutes for CEA group, $df=58$, $p=0.360$, SE 8.243 for 95% confidence interval -8.901 to 24.101).

During follow-up period, primary end point events occurred, both in CEA/CABG group. Although no death occurred in CAS/CABG group, there was no significant difference in primary outcome between study groups ($\chi^2=2.069$; $df=2$; $p=0.355$). Also, there was no difference in the blood loss during the first 6 hours after CABG despite the usage of dual antiplatelet treatment in group I (186.67 ± 155.881 ml for hybrid group and 202 ± 114.843 ml for surgical group, $df=58$, $p=0.666$, SE 35.350, 95% confidence interval -55.427 to 86.093).

Discussion:

Our study is the first randomized, prospective trial comparing efficacy and safety of two treatment strategies for carotid disease, percutaneous and surgical, in the setting of the need for combined treatment with coronary artery bypass surgery. These data, although done on a limited number of patients, confirm that both approaches are safe. Four strokes were noticed in CEA – CABG group. In hybrid group there were no deaths but there were four neurological complications.

There was no difference in secondary end points between study groups. We didn't notice increased early blood loss, more frequent need for transfusion after surgery, or increased incidence of late tamponade in group 1, proving that introduction of dual antiplatelet treatment immediately after CAS/CABG is safe. Regarding limitations of the study, small patient sample was a main obstacle in drawing any strong conclusion. Also, mid-term follow up period of 36 months did not allow us to collect long-term results.

Conclusion:

Our study has shown that hybrid procedure of carotid stenting and coronary surgery is feasible in experienced centers and has similar early and mid-term results compared with the standard combined carotid and cardiac surgery when performed in stable, low risk, cardiac patients. However, further, multicenter, randomized trials comparing these two approaches are mandatory before confirming the real value of this procedure.

Key words: coronary disease, carotid artery, stenting, endarterectomy, stroke, transitory ischaemic attack, simultaneous operation, hybrid procedure, antiplatelet treatment, infarction

Scientific field: General Surgery

Specific Scientific field: Cardiac surgery

Садржај

1.	Увод	1
1.1.	Историјат	2
1.2.	Дијагностичке процедуре у откривању атеросклерозе	4
1.3.	Рана еволуција коронарне хирургије	6
1.4.	Историјат каротидне хирургије	10
1.4.1.	Болести каротидног васкуларног корита	11
1.5.	Историјат перкутане каротидне ангиопластике	18
1.6.	Каротидна ендартеректомија данас	19
1.7.	Перкутане интервенције на каротидном стаблу данас	22
1.8.	Савремене препоруке Америчке Асоцијације за срце	24
1.9.	Савремена коронарна хирургија	26
1.9.1.	Графтови у коронарној хирургији	29
1.9.2.	Периоперативне компликације у коронарној хирургији	30
1.9.3.	Периоперативни мождани удар-инциденца	33
1.10.	Однос каротидне болести и периоперативног можданог удара	36
1.11.	Дијагноза оклузивне каротидне болести	42
1.12.	Дефиниција тесне каротидне стенозе	47
1.12.1.	Савремене препоруке за миокардну реваскуларизацију	48
1.13.	Повезаност каротидне и коронарне болести	49
1.13.1.	Дугорочни фактори ризика за каротидну и коронарну болест	50
1.13.2.	Каротидне и коронарне операције у два времена	51
1.13.3.	Комбиноване каротидне и коронарне интервенције	52
1.14.	Каротидно стентирање и миокардна реваскуларизација	55
1.14.1.	Савремене препоруке за ЦАБГ -Европско удружење Кардиолога	56
1.14.1.1.	Водичи за каротидну реваскуларизацију код кандидата за ЦАБГ	56
1.14.1.2.	Препоруке за каротидну реваскуларизацију	57

2.	Циљеви истраживања	61
3.	Методологија	63
3.1.	Селекција испитаника	64
3.2.	Дефиниција каротидне стенозе	65
3.3.	Дијагноза коронарне болести	66
3.4.	Критеријуми за укључивање у студију	66
3.5.	Критеријуми за искључивање из студије	67
3.6.	Демографски и клинички параметри	67
3.7.	Каротидна ендартеректомија	68
3.8.	Перкутана ревакуларизација каротидне артерије	68
3.9.	Кардиохируршка интервенција	69
3.10.	Непосредни постоперативни ток	70
3.11.	Протокол антикоагулантне и антиагрегационе терапије	70
4.	Резултати	73
4.1.	Преоперативне карактеристике	74
4.2.	Фактори ризика	76
4.3.	Коморбидитети	78
4.4.	Преоперативни коронарни статус	80
4.5.	Преоперативни неуролошки статус	88
4.5.1.	Неуролошки симптоми	88
4.5.2.	Екстензивност каротидне болести	89
4.6.	Кардиохируршка интервенција	91
4.7.	Каротидна интервенција	94
4.8.	Постоперативни период	98
4.9.	Компликације у вези са применом антиагрегационе терапије	106
4.10.	Циљеви студије	108
4.11.	Постоперативне компликације до 30 дана	115
4.12.	Морталитет до 30 дана или интрахоспитални морталитет	125
4.13.	Посматране варијабле у периоду праћења максимално 36 месеци	127
4.13.1.	Морталитет и анализа преживљавања	127

4.13.2. Follow up- Срчане тегобе	130
4.13.3. Follow up- Неуролошка симптоматологија	131
4.13.4. Follow up- Коронарна реинтервенција	132
4.13.5. Follow up- Каротидна реинтервенција	132
5. Дискусија	134
6. Закључци	168
7. Литература	170

1. Увод

1.1.Историјат:

Појам атеросклерозе потиче још из античке Грчке и дословно значи: отврдуће артерија. Овај феномен, пак, датира још из времена фараона. На Конгресу Америчке Асоцијације за Срце (American Heart Association) 2009 године, презентована је студија која је указала на чињеницу да су код Египатских мумија старих преко 3500 година пронађени трагови атеросклерозе на крвним судовима¹. Као главни узрок смрти Фараона Мерептаха који је преминуо 1203 године п.н.е., идентификована је атеросклероза, а код девет од 16 мумија нађени су докази о постојању овог обољења. Први прецизнији записи датирају из времена античке Грчке. Тада је радио и стварао зачетник модерне медицине, и велики истраживач, Хипократ (469-377 пне)². Управо он је био први који је описао изненадну срчану смрт, док је Ерасистратос документовао типичне клаудикационе симптоме због болести периферних артерија још око 300 п.н.е.³.

Да бисмо се уопште бавили проблемом болести крвних судова и атеросклерозе неопходно је, поред Античке Грчке, вратити се две хиљаде година уназад и у Римско царство. Надалеко чувени доктор по имену Гален (131-201 АД) је први описао срце и кретање крви кроз артерије⁴. Гален је био убеђен да срце дословно сиса крв из вена и да она даље тече кроз ситне поре срчане преграде. Наредних више од 1000 година већина лекара је прихватила учење Галена. Тек је Британски лекар Вилијам Харви (1578-1657), открио циркулацију крви какву и данас познајемо, и то објавио 1628 године⁵. Он се питао, како је Гален, био тако близу одговора, а да није дошао до правог концепта циркулације. Он ипак није могао да види капиларе у то време, те су исти први пут описани 1674.године од стране Малпигхија, а уз помоћ напретка у развићу микроскопије.

У петнаестом веку, Леонардо да Винчи је, између осталог, изучавао и анатомију човека (1452-1519), те је на основу својих истраживања закључио да "судови код старих особа ограничавају транзит крви због задебљања у туники"⁶.

Касније током 1575. године, и Фалопијус је приметио озбиљне патолошке промене у артеријама које је окарактерисао као "дегенерацију до кости", сугеришући присуство

калцификација у зиду крвног суда. 1768 године, симптоми ангине пекторис су описани, први пут, од стране британског лекара Вилијама Хебердена: 'Они који се муче са том болешћу су осуђени да ходају са болом и већма непријатним осећајем у грудима, што се чини као да ће им угасити живот, уколико се повећа или наставе да ходају; али оног тренутка када стану, све нелагодности нестају'⁷. Неколико година касније, 1799 године, Кајлеб Хилер Пери, британски лекар (1755-1822), учинио је велики допринос медицини истраживањем узрока ангине пекторис. Вршио је експерименте на овцама, тако што је истраживао циркулацију и ефекат смањења васкуларног снабдевања. Током обдукције пронашао је чудну супстанцу у зиду коронарних артерија. Његов први утисак је био- као да је малтер пао са плафона, али пажљивијом инспекцијом, открио је да је малтер уствари супстанца смештена унутар зида самих артерија. Он је први предложио у свом научном излагању тачан механизам настанка исхемијске болести срца, иако је његово објашњење игнорисано више од 100 наредних година. Руптура плака је поменута први пут током обдукције Бертелома Торвалдсена, прослављеног неокласичног данског уметника и вајара који је умро од изненадне срчане смрти у Краљевском позоришту у Копенхагену 1844. године. На аутопсији, његова смрт је приписана руптури атеросклеротског плака у леву коронарну артерију. Констатовано је да зид суда садржи 'неколико атероматозних плакова, од којих је један сасвим јасно улцерисан, те сипа атероматозну масу у магистрални лумен'.

До краја 18. века, кад год се водила дискусија о патофизиологији атеросклерозе, две теорије су доминирале: тромбогена теорија Карла фон Рокитанског и теорија упале коју је предложио Рудолф Вирхов⁸. Рокитански је предложио теорију која говори о томе да су депозити примећени у унутрашњем слоју магистралног зида крвног суда првенствено састављени од фибрина и других елемената крви а не настају као резултат пурулентног процеса. Након тога, атером настаје као резултат дегенерације фибрина и других крвних беланчевина и коначно ови депозити се модификују као кашаста материја која садржи кристале холестерола и масне глобуле. Вирхов, са друге стране, даје опис патогенезе атеросклерозе која је базирана на детаљном проучавању хистолошких карактеристика атеросклеротске лезије у свим његовим фазама. По први пут је коришћен израз "ендартеритис деформанс". Под овим он

подразумева да је атером производ инфламаторног процеса унутар интимае и да се фиброзно задебљање развија као последица реактивне фиброзе која је пак изазвана пролиферацијом везивних ћелија ткива унутар интимае. Он је тврдио да механичке силе иницирају иритативни стимуланс и да ендартеритис представља део поправног механизма. До данас, концепт Вирховљеве локалне повреде интимае као иницијатора иритативног стимулуса остаје прихваћен и он се проширио и на друге факторе осим механичких. Вирховљева хипотеза је основа за популарну теорију о одговору на повреду (Response to injury) предложену од стране Расела Роса (1929-1999). Главни постулат ове теорије је да атеросклеротске лезије настају као резултат фокалне повреде артеријског ендотела, која затим задржава тромбоците и доводи до њихове агрегације⁹.

Данас знамо да је атеросклероза резултат дуготрајног запаљења ниског интензитета које доводи до интеракције између ћелија имуног система, пролиферације глатких мишићних ћелија, и формирања фиброзног ткива у виду плака у зиду крвног суда.

1.2. Дијагностичке процедуре у откривању атеросклерозе:

Од момента када је Селдингер измислио технику за перкутано пласирање катетера преко игле и жице водича 1953 године.¹⁰, и Мејсон Сонес (1919-1985) акцидентално перфорирао иглом десну коронарну артерију код пацијента и убризгао 30 кубика обојеног контраста 1958 године, ангиографија се сматра златним стандардом у процени унапредовалости атеросклерозе¹¹.

На тај начин су постављени темељи за будуће терапијске интервенције као што су бајпас операције и перкутана транслуминална ангиопластика. Међутим, ангиографија илуструје само контрастним средством испуњен лумен крвног суда, али не даје информације о квалитету самог зида крвног суда. Стога, су развијене нове технике дијагностичког снимања са циљем да се директно визуелизује артеријски зид и омогући карактеризацију композиције атеросклеротског плака.

1.2.1. Инвазивне дијагностичке процедуре:

Да бисмо сагледали различите компоненте композиције атеросклеротског плака и утврдили потенцијалну вулнерабилност појединих његових делова, развијено је неколико инвазивних техника снимања укључујући интраваскуларни ултразвук (ИВУС), оптичку кохерентну томографију (ОЦТ) и интраваскуларну магнетну резонанцу (МРИ)¹². Поред поменутих техника, чињеница да холестеролом богата липидна глобула изазива промене боја на површини плакова у комбинацији са јединственом енергетском апсорпцијом његових компоненти, резултирала је развојем ангиоскопије, спектроскопије и палпографије. Температурна хетерогеност, која настаје као последица упалног процеса у плаку, довела је до развоја још једне дијагностичке процедуре, која се назива термографија. Од свих интраваскуларних техника снимања интраваскуларни ултразвук (ИВУЗ) је понајвише унапређен и у најширој је употреби¹³.

1.2.2. Неинвазивне дијагностичке процедуре:

Неинвазивне технике снимања у дијагностици атеросклерозе су доплер ултрасонографија (ДУС), мултислајсна компјутерска томографија (МСЦТ) и магнетна резонанца (МРИ). Каротидне и друге периферне артерије су примарно место за употребу снимања техником по ДУС-а. Снимање коронарних артерија представља изазов јер је неопходна висока темпорална резолуција да би се елиминисале сметње настале срчаном кретањем, као и висока просторна резолуција да би се адекватно визуелизовале мале коронарне артерије¹⁴. Посебно је остварен значајан напредак у последњих неколико година, у пољу неинвазивне методологије снимања коронарних крвних судова, као што су компјутеризована томографија и магнетна резонанца.

1.3. Рана еволуција хируршких метода аорто-коронарног премошћавања:

Алексис Карел је био један од првих хирурга који је у потпуности увидео јасну корелацију између симптома ангине пекторис и опструктивне болести коронарних артерија. То сазнање га је навело да обави прву коронарну бајпас процедуру. Године 1910. он је описао серију експеримената на псима, и навео да се нада да ће убудуће третирати обољења коронарних артерија стварајући "комплементарну циркулацију" код оболелих нативних коронарних артерија¹⁵.

Карел је првобитно користио брахиоцефалично стабло и каротидне артерије за конструисање првих премошћења за реваскуларизацију. Упркос овом раном развићу технике (КАВГ), хирурзи нису могли да успешно користе ове технике на људима због недостатка технологије и технике која би омогућила операцију на куцајућем срцу.

Унутрашња торакална артерија је као графт, коришћена код људи већ током 1945 године. Артур Вајнберг, који је, уместо да анастомозира леву унутрашњу торакалну артерију (Лита) на предњу десцендентну грану (Лад), исту уграђивао директно у миокард леве коморе. Таква техника је добила назив по аутору- " Вајнберг Процедура "¹⁶. Имала је променљив успех. Са појавом директног коронарног премошћавања, Вајнбергова операција је полако пала у заборав.

Међутим, постоје и неки новији извештаји о коронарној колатералној проходности Лад артерије после 30 година и 35-година након интрамиокардне имплантације Лита графта^{17 18}. Интересовање за Вајнбергову процедуру се поново појавило у последње време упоредо са експерименталним студијама о комбиновању интрамиокардне имплантације Лита графта са терапијом унутар миокардног убризгавања матичних ћелија у лечењу крајњих стадијума неоперабилне коронарне болести (КАБ)¹⁹.

Током 1952 године, Демиков је објавио коришћење Лита графта за директно премошћавање Лад у паса, са потврдом проходности и до 2 године²⁰. Сличан

краткорочни успех са употребом Лита графта је пријавио и канадски хирург Гордон Мареј, заједно са другим хирурзима укључујући и Сабистона и Гетза^{21, 22}.

Свестан виталног значаја и доприноса својих претходника у развићу коронарне реваскуларизације, Василиј И. Колесов је одао признање Демикову, Марију, Гецу и Пронину, у публикацији о првој успешној клиничкој примени КАБГ. У раном експерименталном раду на животињама, Колесов је користио модификоване флексибилне каниле за стварање анастомозе између Лите и коронарне артерије без прекида коронарног протока крви. Експеримент на осам паса је подразумевао клиничко праћење дуго 19-месеци, а уредна пролазност анастомоза је показана код свих животиња²³. Исте године када је Спенсер извео прву успешну ЛИТА анастомозу на ЛАД у САД, 25. фебруара 1964, Колесов је извео прву успешну КАБГ користећи технику сутуре^{24 25}.

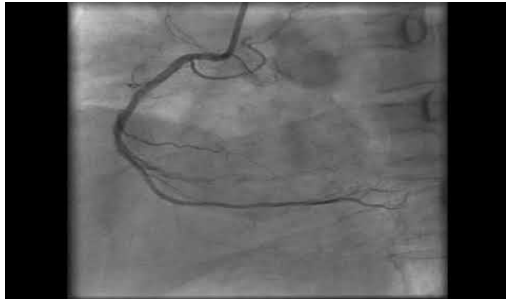
Са специјално дизајнираним увеличавајућим наочарима и маказама, он је сутурирао Лита графт на леву предњу десцендентну артерију код пацијента, који је током периода 3-годишњег праћења после операције, био без ангинозних тегоба. Био је, такође, први хирург који се залагао за коришћење коронарног ушивања и за коришћење КАБГ без пумпе за вантелесни крвоток (ОПКАБ).

Раних 60-их година прошлог века, спроводио је истраживања о вештачкој циркулацији, закључивши да је вантелесни крвоток сигуран и поуздан за употребу током операције на отвореном срцу, али, и да је системски инфламаторни одговор након екстракорпоралног крвотока превелик да оправда његову употребу у КАБГ.

До краја 60-их, техника екстракорпоралне циркулације је усвојена у потпуности и коришћена широм света. У касним 1970-им годинама прошлог века, Колесов је демонстрирао одличне резултате у проходности КАБГ користећи ангиографију²⁶.

Главна препрека даљој еволуцији коронарне хирургије је била немогућност добијања слике, односно правог увида у стање коронарног васкуларног корита, као и повезивање анатомије васкуларног стабла са симптомима опструктивне коронарне болести.

Први коронарни ангиограм у свету направио је Мејсон Сонес 30.Октобра 1959. Године. На клиници у Кливленду (Охајо) је случајно убризгао контраст у десну коронарну артерију, покушавајући да уради аортографију.



Слика 1. Ангиографски снимак десне коронарне артерије

То је довело до рађања нове методе, коронарне ангиографије и пораста интересовања за снимање коронарних крвних судова, што је, напослетку, довело до све већег разумевања коронарне анатомије.

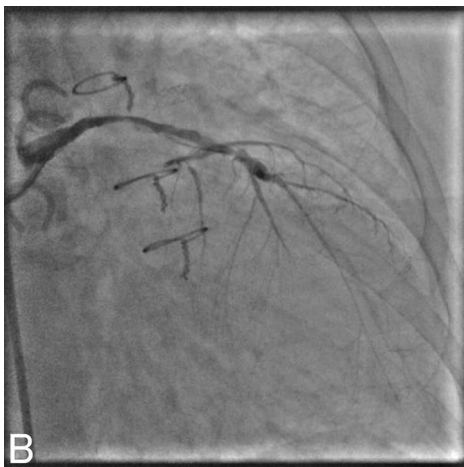
Могућност да направе коронарну ангиографију, дозволила је Сонесу и његовим колегама, укључујући Доналда Ефлера и Рене Фавалора, да опишу два различита обрасца КАБ, и да их назову- проксимална и дифузна опструктивна болест коронарних крвних судова. Група хирурга са Кливленд клинике се првобитно залагала за алтернативне стратегије у лечењу ова два клиничка облика исте болести. Препоручивали су имплантацију локалног печа за проксималну коронарну болест и Вајнберг процедуру за њен дифузни облик²⁷.

Занимљив је податак, да је 1966. године Рене Фаваларо објавио да је успешно имплантирао обе унутрашње торакалне артерије (Бита), користећи индиректну Вајнберг технику где је десну торакалну артерију (Рита) је ставио у леву комору паралелно са ЛАД а Лита графт је имплантирао у бочни зид леве срчане коморе између грана циркумфлексне и десне коронарне артерије са добрим клиничким резултатом.

Група окупљена на Кливленд клиници је пријављивала разумне резултате са индиректном Вајнберг техником, а са друге стране су имали високу стопу смртности (11 од 14 пацијената) са проксималном печ техником. Висока смртност повезана са директном коронарном печ реваскуларизацијом је довела постепено до све веће употребе велике сафенске вене (СВГ) у коронарној хирургији. У почетку, током маја 1967, вена сафена је први пут, анастомозирана на (енд-то-енд) термино-терминални начин како би био замењен оклудирани сегмент десне коронарне артерије, а затим убрзо након тога, и као слободан аорто-коронарни бајпас графт на Лад.

До октобра 1967 године, Фавалоро је објавио да је употребио велику сафенску вену као графт у директној коронарној хирургији код 180 пацијената²⁸. Ово је важно обележје у рађању модерне коронарне хирургије. Иако је ова хирургија почела употребом артеријског графта, велика потколена вена, га је заменила због лакоће дисекције, њених карактеристика, поузданијег руковања и свестраности као аорто-коронарног графта, поједностављеног вођења целе операције и широко распрострањене репродуцибилности саме процедуре.

Међутим, чак и у раним данима коришћења вене сафене у коронарној хирургији, било је познато да је венски графт склон затварању, уз извештаје о експериментима на животињама где је јасно показана склоност венског графта да се раније оклудира због задебљања интима и последичне тромбозе²⁹. Временом је постало јасно да због убрзане хиперплазије интима и преране атеросклерозе, СВГ има знатно мању проходност од артеријских графтова. У комбинацији са одличним резултатима забележеним са широким увођењем ЛИТЕ, уз ограничења у вези са СВГ, расте и интересовање за артеријску реваскуларизацију у савременој хируршкој пракси³⁰.



Слика 2. Ангиографски приказ значајно измењеног венског графта више година након имплантације

1.4. Историјат каротидне хирургије:

Према Руфусу из Ефеса, који је живео око 100 АД, термин каротида је изведен из грчке речи која значи: "запањито, запањити, или пасти у дубок сан". Разлог за овакво именовање артерије произилази из чињенице да се компресијом исте лако изазивао губитак свести. Ово је такође описао Амброаз Паре као: "артерије које називају каротида или сопоралес, артерије за спавање"³¹.

Први смислен опис церебралних крвних судова, укључујући и базиларно-вертебрални систем, дао је швајцарски лекар Јохан Јакоб Вефер. У свом раду који је назвао: Де Апоплексие, штампаном у Шафхаузену током 1658 године, он је описао хемисферично снабдевање мозга од стране каротидних артерија, "што протичу нетакнуте и неподељене", и направио прву познату референцу у организацији патолошких промена у церебралној циркулацији и симптоматологији мождане исхемије³².

Томас Вилис је проширио рад Вефера, Касерија, и других, тиме што је 1664.године објавио своју књигу: (Cerebri Anatomie) - Анатомија централног нервног система³³. Иако није био први који је описао васкуларни прстен који сада носи његово име,

ипак је тек објављивањем овог великог дела заједно са илустрацијама сер Кристофера Рена, дошло до правих сазнања и разумевања анатомије церебралне циркулације³⁴.

1.4.1. Болести каротидног васкуларног корита:

1809. године, британски хирург Сер Астли Купер је повезао појаву можданог удара са лигатуром каротидне артерије³⁵. Скоро 20 година касније, Аберкромби повлачи аналогију између церебралне исхемије и гангрене доњих екстремитета³⁶. Однос између екстракранијалне цереброваскуларне болести и можданог удара је забележен први пут од стране Гала 1855. године. Годину дана касније, Вирхов публикује један случај каротидне тромбозе праћен ипсилатералним слепилом³⁷.

Прву идеју о реваскуларизацији централног нервног система је објавио Глук, у својој расправи: "Die moderne Chirurgie des circulations Apparates", објављеној у Немачкој 1898. године³⁸. Он је такође био први који је предложио замену једног сегмента заједничке каротидне артерије са венским графтом код експерименталних животиња. Иако је клиничка слика каротидне тромбозе прилично тачно описана још 1881. године од стране Пензолда, синдром који се састоји од привремене хемипарезе, афазиије и пролазног губитка свести је први пут доведен у везу са оклузивном болешћу каротидних артерија од стране Киарија, у Прагу 1905. године^{39, 40}.

Један од најважнијих истраживача који се бавио екстракранијалном оклузивном каротидном болешћу је био Ремзи Хант. Он је, 1914. године, детаљно описао клинички синдром који се састоји од контралатералне хемиплегије и истостраног слепила. Тај клинички ентитет је повезао са болешћу каротидних артерија и нагласио да је ово друго заправо узрок "омекшавања мозга" и можданог удара. Он је представио доказ који несумљиво повезује екстракранијалну цереброваскуларну болест са можданим ударом. Такође је предложио да "у свим случајевима са церебралном симптоматологијом, потребно је пажљиво испитати главне артерије на врату у смислу смањења или одсуства пулзација".

Током 1914. Године, Матас је описао тест компресије, који указује на неефикасност колатералне циркулације централног нервног система⁴¹. Баларт објављује, 1917. године, резултате његових истраживања о променама артеријског притиска у артеријама мрежњаче ока⁴². Те студије су утрле пут развоју офталмодинамометрије.

Први извештаји о церебралној ангиографији су представљени од стране Мониза из Лисабона, 7. јула 1927. на седници Удружења Неуролога у Паризу⁴³. Он је представио резултате ангиограма урађених код пет пацијената користећи интра-каротидну инјекцију стронцијум-бромида и натријум-јодида. Бабински, доајен француске неурологије, је у публикацији посвећеној каротидној болести, подвукао значај Монизових истраживања⁴⁴.

Каротидна оклузија (вероватно тромбозирана анеуризма) је први пут ангиографски верификована од стране Сјоквиста 1936. године⁴⁵. Годину дана касније, Мониз је представио четири пацијента код којих је дијагноза оклузије унутрашње каротидне артерије потврђена ангиографски и закључио да, кад год клинички симптоми указују на оклузију овог крвног суда, "церебрална ангиографија ће увек обезбедити дијагностички доказ". Даљим истраживањем од 1944. до 1948. године, постепено је постајало јасно да симптоми каротидне болести могу бити изазвани не само потпуним затварањем, већ код велике групе пацијената, и стенозирањем тог крвног суда.

Током 1944 године, Кренбухл је изнео став да одређивање притиска у артеријама мрежњаче које је већ описано од стране Беларта 1917. године, треба применити у дијагностици обољења унутрашње каротидне артерије⁴⁶.

Током 50-их година прошлог века, артериосклеротска обољења се често јављају у литератури и описују као клинички препознатљиви ентитети. Миликен и сарадници су, 1955. године, описали синдром интермитентне инсуфицијенције каротидног артеријског система, "чије карактеристике наликују повременим можданим клаудикацијама", које су раније описиване од стране Ханта током 1914 године⁴⁷. Истакли су да постоји јасна корелација између оваквих атака и стања колатералног циркулаторног система и промена крвног притиска.

То је, такође, показано у клиничким запажањима Мајера и сарадника, током 1956 године. Током експеримената, успевали су да изазову сличне нападе, мењајући драстично положај пацијената на столу⁴⁸.

Током четврте и пете деценије прошлог века, Карл Фишер је заједно са Ремзи Хантом, дао, сигурно, најважнији допринос у разјашњавању и дефинисању клиничке слике стенозе каротидне артерије. Фишер оживљава Кијаријеву теорију да улцерозни плакови на каротидној бифуркацији могу бити директни изазивачи можданих емболизација⁴⁹. Фишер је такође истакао значај постојања атерома на каротидној бифуркацији као узрочника контралатералне пролазне или перманентне моторне дисфункције, а отишао је толико далеко предвидевши да ће "васкуларна хирургија наћи начин да заобиђе оклудирани део артерије и помогне у лечењу док још трају реверзибилни симптоми код пацијента⁵⁰.

Радове на тему ефикасности колатералне циркулације између спољашње и унутрашње каротидне артерије су објавили Хачкинсон и Јејтс 1957 године⁵¹. Значај ових радова је у томе што је указано на чињеницу да су ове колатерале далеко значајније и развијеније од оних на нивоу вертебралног васкуларног корита.

1.4.2.Период нереконструктивне каротидне хирургије:

Прве операције на каротидним артеријама су биле ограничене на просто подвезивање крвних судова. Према радовима Катера (1920), први је Жан Луј Петит приметио да је оклузија каротидне артерије компатибилна са животом⁵². Он је седам година пратио пацијента са анеуризмом заједничке каротидне артерије. Након смрти пацијента, обдукција је показала да је лумен суда био потпуно блокиран тромботским масама.

Прва публикација о оперативном подвезивању заједничке каротидне артерије потиче од Амброза Парea још далеке 1552. године. Код његовог пацијента се, међутим, развила афазија и хемиплегија. Прво елективно и успешно лигирање овог крвног суда је извео 1793 године Хеберстрат.

Први случај је публикован у енглеској литератури од стране Џона Абернатија 1811. године⁵³. Абернати је био ученик Џона Хантера, а обавио је интервенцију на пацијенту након трауме каротидне артерије изазване убодом рога краве⁵⁴. Пацијент је преживео операцију без икаквих непосредних нежељених последица али је претрпео хемиплегију и умро сутрадан. Верује се да је ова интервенција учињена негде током 1798. године, али је објављена тек шест година касније 1804. године. Твичел је, 1843. године, објавио први случај подвезивања каротидне артерије након трауме коју је пацијент, преживео⁵⁵.

Прве операције каротидне анеуризме су се углавном сводиле на проксимално а повремено и дистално лигирање. Такви поступци су извођени од стране Когсвела током 1803⁵⁶, и сер Естли Пастон Купера током 1809. године. Куперов први пацијент је умро од крварења; а други од инфекције. Операција је поновљена 22. јуна 1809. године, овај пут успешно, а пацијент је живео 13 година након интервенције⁵⁷.

Лигирање, остаје третман избора за лечење анеуризме каротидне артерије до средине двадесетог века. Први пут је изведено лигирање фистуле каротидне артерије и корпус кавернозума далеке 1809-те од стране Бенцамина Траверса, а прво подвезивање артерије ради лечења интракранијалне анеуризме је урађено од стране хирурга Виктора Хорслија током 1885-те године. Касније је ова процедура добила на популарности и извођена је све чешће, не само за анеуризме и повреде, већ и за лечење тумора и артерио-венских комуникација, све до момента када је постала јасна величина опасности и ризици које ова врста процедуре носи.

Јабоулеј је сугерисао Карелу, 1902. године, да би анастомоза између каротидне артерије и југуларне вене могла да помогне у реваскуларизацији мозга када је исти угрожен због тромбозе артерије. Матас је, 1911. године⁵⁸, модификовао технику каротидног подвезивања применом металног обруча (банд- bend).

Касније, током тридесетих година прошлог века најчешће се операција на каротидном стаблу састојала у исечању оклудираниог сегмента у складу са принципима Лериша. Прва таква интервенција је изведена од стране Чаоа и сарадника током 1938. године, на

Медицинском колеџу у Пекингу⁵⁹. Пацијент је био 48-годишњи Рус који "као да је стално забринут и чини се да је превише емотиван са прилично честим периодима плача". Њихов други пацијент је била 27-годишња студенткиња. Та је пацијенткиња забележена у аналима каротидне хирургије због чињенице да је колабирала код куће и рикшом превезена код Чаоа у његов дом где је и оперисана.

На велико изненађење хирурга, ментални статус оба пацијента је био у побољшању након операције. Они су тада закључили да у тим случајевима треба урадити ексцизију оболелог тромбозираниог сегмента артерије.

Током четрдесетих година прошлог века, метода избора у лечењу оклузивне болести каротидног стабла остаје ексцизија и лигатура крвног суда са циљем спречавања пропагације тромба и спазма артерије. Било је неколико случајева где је након интервенције дошло до побољшања клиничког статуса пацијента а тај позитиван ефекат, вероватно, је настао због престанка поновљених емболизација са места стенозе. Да би се на прави начин, представио историјат развоја екстракранијалне каротидне хирургије, мора се поменути и интервенција коју је у клиничку праксу увео Кијарони 1948. године; Назвао ју је: "Преокрет у циркулацији мозга." Она се састојала у креирању латеро-латералне анастомозе између заједничке каротидне артерије и унутрашње југуларне вене. Очекивало се да ће ова артефицијална артериовенска фистула повећати церебрални проток крви, ублажити симптоме парализе и епилептичних напада, и излечити хипертензију. Кијаронијева процедура је наишла на одобравање стручне јавности, те су и други хирурзи наставили са његовом праксом и пријављивали добре резултате. Након пар година, ова процедура пада у заборав⁶⁰.

1.4.3. Доба реконструктивне каротидне хирургије:

Крајем деветнаестог и почетком двадесетог века, велики број научника се бавио експериментима, покушавајући да докаже, да постоји могућност обнављања протока кроз каротидну артерију калемљењем венског графта. То су били Глук у Немачкој током 1898. године, Јабоулај у Француској и Алексис Карел и Гутиерес у САД током

1902. године^{61 62}.

Најранији случајеви успешне реконструкције су извођени код пацијената са анеуризмом каротидне артерије и то дуго пре него што су извршене сличне операције због оклузивне каротидне болести. Разлог за то је једноставан: хирурзи који су оперисали пацијенте због анеуризме могли су да то ураде због лакоће дијагностике. Нису морали да чекају појаву ангиографије, без које се тешко могло доказати присуство каротидне стенозе или оклузије.

Први хирург који је успешно успоставио континуитет артерије након ресекције анеуризме или било које друге лезије каротидне артерије био је Пержевски. Он је током 1916. године ресецирао артериовенску фистулу на заједничкој каротидној артерији и направио термино-терминалну анастомозу. Његов пример је убрзо следио Фон Хаберер, који је 1918. године успешно обављао ресекцију и латералну сутуру, као и ресекцију и термино-терминалну анастомозу код Немачких војника рањених у Првом Светском рату⁶³. Исте године Лекер и Денк су известили научну јавност о успешној реконструкцији заједничке каротидне артерије са термино-терминалном анастомозом након ратне трауме.

Реконструктивна хирургија у лечењу оклузивне каротидне болести почиње у раним 50-им годинама прошлог века. Били су то очајнички покушаји да се спасу пацијенти који су претрпели акутни мождани удар. Након развића дијагностичких процедура, пре свега, ангиографије, мноштво метода реконструкције каротидног крвног протока је ушло у клиничку праксу. Ове пионирске методе су утрле пут развићу ендартеректомије са или без печ пластике крвног суда као процедуре избора за лечење оклузивне болести каротидног стабла⁶⁴. Овакав развој је био спор и тежак, што се јасно види у излагању Гудјана и Вебстера 1953. године на тему савременог лечења каротидне оклузивне болести:

"Након дијагнозе, лечење може укључивати: (1) билатерални блок ганглиона стелатума; (2) ексцизију цервикалног симпатичког стабла на једној или обе стране; (3) употребу антикоагулантне терапије; (4) ексцизију свеже формираног угрушка са циљем

да се поврати циркулација кроз тромбозирани лумени; (5) каротидно подвезивање и ексцизију делом тромбозираних лумени; (6) подвезивање каротидног интракранијалног сифона" ⁶⁵.

У Торонту, 1950. године, Гордон Мареј је извео, вероватно прву, успешну интервенцију у циљу обнове протока крви у субоклудираној заједничкој каротидној артерији. Након тога, већ 1951. године, изведена је реконструкција субоклудираних унутрашњих каротидних артерија у Буенос Аиресу, на 41-годишњем пацијенту који је примљен на Институт експерименталне медицине са симптомима грчева, губитка свести, афазии, слепила у левом оку, и са десном хемипарезом. Перкутана левострана каротидна ангиографија је указала на постојање критичне стенозе унутрашњих каротидних артерија одмах изнад бифуркације. Кареа, Молина и Марфи су заједнички оперисали пацијента. У опису операције је стајало да је, "унутрашња каротидна артерија пресечена око 5 мм изнад лезије, спољна каротидна артерија је такође ресецирана на истом нивоу, а дистални крајак заједничке каротидне артерије је анастомозиран термино-терминалном анастомозом са проксималним крајем унутрашњих каротидних артерија. Пацијент се у потпуности опоравио од хемипарезе и афазии. Међутим, остао је слеп на левом оку, а пролазност васкуларне анастомозе је ангиографски потврђена" ⁶⁶.

Иако је техника ендартеректомије у лечењу атеросклеротске оклузије аортоилијачног сегмента уведена још 1947. године од стране Дош Сантоша ⁶⁷, читавих 15 година је прошло пре него што је први пут покушана примена ове методе код каротидне болести од стране Стролија, Харвија и Бланкенберга 28. јануара 1953. године, на Монтефиоре Институту у Њујорку. Њихов пацијент, 52-годишњи мушкарац, имао је субоклузију унутрашњих каротидних артерија. Током операције, "комад угрушка са адхерентне интимије је уклоњен, али ретроградни проток крви се није могао добити." Процедура је прекинута ресекцијом каротидне артерије, али континуитет каротидног стабла није успостављен. Аутори су закључили да "у случају да је дијагноза постављена раније да би било могуће уклонити комплетан угрушак" ⁶⁸.

Прву успешну каротидну ендартеректомију је извео Мајкл ДеБејки, 7. августа 1953. године код 53-годишњег мушкараца са понављаним транзиторним исхемичним атацима.

Дијагноза је постављена без ангиографије на основу запажања да се лезије одговорне за овакву клиничку слику, скоро увек налазе на бифуркацији заједничке каротидне артерије." Левострана каротидна бифуркација је испрепарисана, и добро локализован атероматозни плак који је узроковао тешку стенозу унутрашње и спољашње каротидне артерије уз делимично организован и свеж тромб је био уклоњен⁶⁹. Након тога, каротидна ендартеректомија улази у широку клиничку праксу широм света.

1.5. Историјат перкутане каротидне ангиопластике:

Ангиопластика или балон дилатација унутрашње каротидне артерије је први пут описана од стране Мориса, Лехтера и ДеБејкија још 1967. године, као третман за лечење фибромускуларне дисплазије. Коришћена је отворена техника са постепеном дилатацијом лезије коришћењем билијарних дилататора. Нису забележене компликације ни код једног од дванаест лечених пацијената⁷⁰.

Први случај перкутане транслуминалне ангиопластике унутрашње каротидне артерије је објављен од стране Матијаса 1977. године⁷¹. Маркс и његови сарадници са Стенфорд Универзитета су 1994. године, објавили су своја искуства са коришћењем Палмаз стентова на унутрашњој каротидној артерији код два пацијента код којих је, пре интервенције, дошло до клиничког погоршања упркос медикаментозном третману спонтане дисекције артерије. На основу ова два успешна случаја, аутори су сугерисали да су стентови у комбинацији са ангиопластиком метода избора лечењу компликација акутне дисекције каротидне артерије⁷².

Дитрих, Ндијај и Рид су објавили резултате ангиопластике и примарног стентирања 117 артерија код 110 пацијената током периода од 1993. до 1995. године. Успешност процедуре током 30-дневног праћења је била 89,1%, међутим, аутори су сматрали да је стопа неуролошких компликација од 10.9% у виду можданог инzulта и транзитрног исхемичног удара превише висока да би се ова метода препоручила за даљу клиничку употребу⁷³. Овако висок ризик од неуролошких компликација је потврђен у резултатима рандомизоване студије обављене на Лестер Ројал Инфирмери клиници у Енглеској. Поређене су каротидна ендартеректомија и

ангиопластика. Након првих седамнаест пацијената, студија је прекинута због појаве неуролошких компликација код пет од седам пацијената (70%) третираних стентирањем⁷⁴.

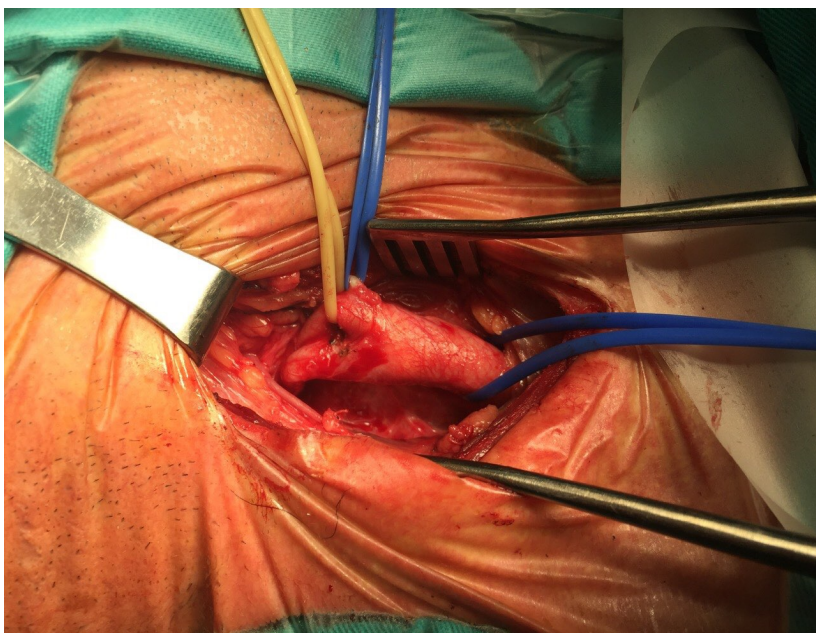
Правилним селекционисањем пацијената за ангиопластику и стандардизацијом постојећих техника настављено је усавршавање резултата у стентирању унутрашње каротидне артерије^{75, 76, 77}. Са циљем да се смањи инциденца емболијских догађаја, у клиничку праксу је уведено више метода и филтера који се постављају дистално од лезије у тренутку дилатације и постављања стента^{78, 79}. Користи се и метода проксималне балон оклузије са или без ретроградног протока са циљем привремене реверзије крвотока кроз каротидно стабло⁸⁰. Резултати су потврђени у више клиничких студија, те су и описане методе ушле у широку клиничку употребу⁸¹. Данас се каротидно стентирање са великим успехом врши у стотинама центара са развијеном инвазивном неурорадиолошком службом. Више клиничких рандомизованих студија је рађено на тему поређења ангиопластике и отворене хируршке ендартеректомије^{82, 83, 84, 85}.

1.6. Каротидна ендартеректомија данас:

Велике рандомизоване клиничке студије су јасно показале супериорност каротидне ендартеректомије у поређењу са медикаментозним третманом са циљем спречавања нежељених неуролошких догађаја код болесника са високостепеном стенозом каротидне артерије. Овом проблематиком се бавио и Радак са сарадницима, те је објавио рад на ту тему 2011 године⁸⁶. Од Јануара 2003. до Децембра 2006. године, укупно 309 пацијената са критичном стенозом каротидне артерије је хоспитализовано. Од овог броја, 50 пацијената је одбило интервенцију и третирано је максималним медикаментозним третманом. Осталих 259 пацијената је оперисано еверзионом каротидном ендартеректомијом. Није забележен ниједан смртни исход нити неуролошка компликација са секвелама. Транзиторни исхемијски атак је забележен код 4 (1.5%) пацијента.

Кумулативна инциденца укупног неуролошког морбидитета и морталитета током

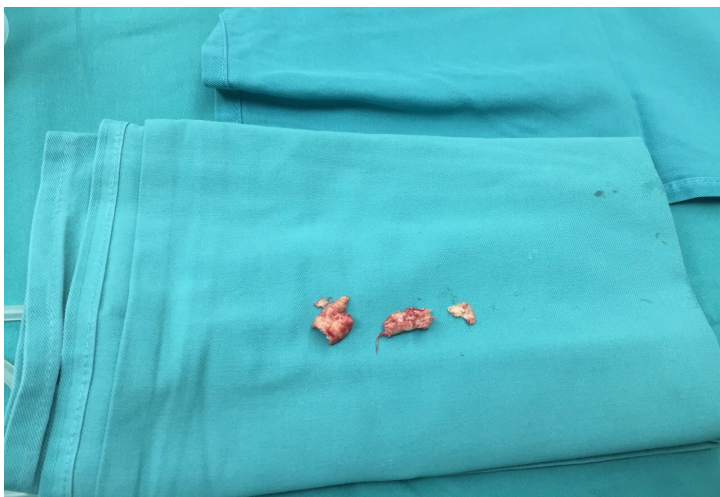
једне године је била значајно мања код оперисаних него код групе лечене медикаментима - 13 (5%) према 12 (24%), $p < 0.001$, и 4 (1.5%) према 7 (14%), $p < 0.001$; и 4 (1.5%) према 4 (8%), $p < 0.034$). Изведен је јасан закључак, да у центрима са великом експертизом и волуменом процедура, треба дати предност каротидној ендартеректомији пред медикаментозним третманом.



Слика 3. Бифуркација каротидне артерије

Пажљивом анализом резултата рандомизованих студија показано је да, постоји јасан и статистички високо значајан бенефит за особе са симптоматском стенозом каротидне артерије $\geq 70\%$ и значајан бенефит за оне који имају стенозу од 50% до 69%.

Код асимптоматских пацијената, хирургија је повезана са малим али дефинитивно доказаним смањењем ризика од можданог удара у присуству стенозе $\geq 60\%$. Смернице Америчке Асоцијације за Срце (American Heart Association) пружају подршку каротидној ендартеректомији код симптоматских пацијената са стенозом унутрашње каротидне артерије $\geq 50\%$ и код асимптоматских болесника са стенозом $\geq 60\%$, уколико је процењени ризик од периперативног смртог исхода или можданог удара $< 3\%$, а очекивани животни век је ≥ 5 година⁸⁷.

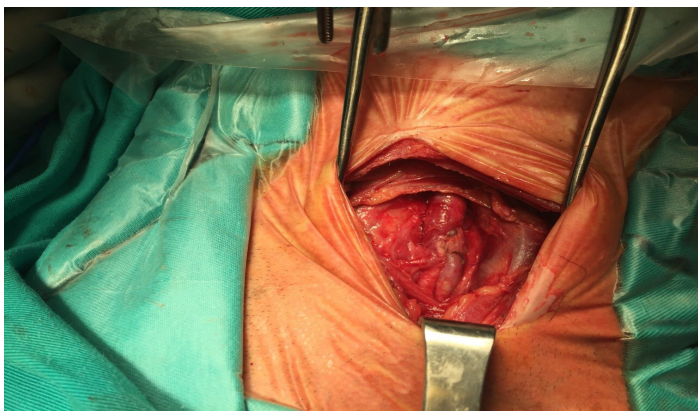


Слика 4. Каротидни плак

За пацијенте који носе периоперативни ризик до 5%, каротидна ендартеректомија (КЕА) се сматра прихватљивом, али не и доказано, најбољом терапијом за стенозе $\geq 75\%$.

Одлични хируршки резултати објављени у рандомизованим студијама су често навођени као примери за поређење са резултатима каротидног стентирања (КАС). Ови резултати, међутим, су проистекли из публикација које обухватају хируршки третман великог броја пацијената ниског ризика и не могу се применити у клиничкој пракси.

Сходно томе, анализа резултата лечења преко 110 000 пацијената у САД показала је да, иако се у рандомизованим студијама стопа смртности за КЕА креће око 0,6% за симптоматске и 0,1% за асимптоматске пацијенте, укупна стопа смртности у реалним условима је износила 1,4%. Поред тога, студија је разоткрила и податак о стопи смртности у мањим хируршким центрима од чак 2,5%.

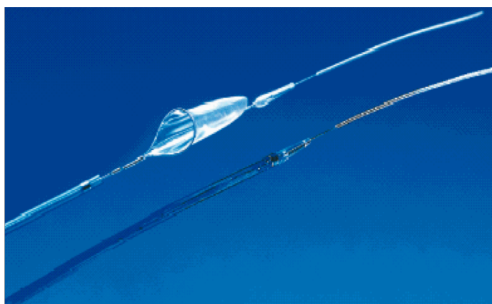


Слика 5. Реконструисана каротидна артерија након еверзионе ендартеректомије

1.7. Перкутане интервенције на каротидном стаблу- КАС данас:

Перкутана ревакуларизација каротидне артерије у смислу балон ангиопластике је први пут урађена у раним 80-им годинама прошлог века. Увођење технологије стентирања у клиничку праксу средином 90-их омогућило је заштиту од дисекције артерије и довело стопу рестенозе након интервенција у једноцифрени опсег.

Иако компаративне студије недостају, стентирање је практично јединствено прихваћено као супериорнија метода од саме ангиопластике. Увођење катетера за превенцију од емболизација (ЕПД) током 2000. године је учинило КАС још сигурнијом процедуром.



Слика 6. EpiFilter wire-антиемболијска заштита

Потреба стварања ЕПД катетера је произашла из запажања резултата транскранијалног доплера да се емболизације, иако у већини клиничких случајева неме, догађају у скоро свим случајевима како хируршких тако и ендоваскуларних процедура каротидне реваскуларизације. Данас, постоји широки консензус да се током стентирања каротидне артерије употребљава ЕПД. Томе су допринели и резултати студије (САФИР) рађене на ту тему, пре пар година⁸⁸.



Слика 7. Антиемболијска мрежица препуна атеросклеротског дебриса

Систематизацијом података прикупљених на 2357 пацијената код којих је учињено стентирање каротидне артерије без заштите од емболије и 839 пацијената код којих је коришћена поменута заштита, добијени су комбиновани резултати 30-дневног морталитета и инциденце шлога од 5.5% и 1.8% ($P < 0.001$)⁸⁹.

Слично томе, у глобалном централном регистру, са више од 10000 каротидних перкутаних процедура, коришћење антиемболијске заштите је преполовило број нежељених догађаја⁹⁰. На основу препорука које су донете од стране Центра за медицинско осигурање (ЦМС), у САД се препоручује КАС са ЕПД за лечење симптоматских пацијената са каротидном стенозом већом од 70% а чији је периперативни ризик велик⁹¹.

Уколико се процедура врши у оквиру клиничке студије, може се вршити и код симптоматских, високо ризичних, пацијената са стенозом каротидне артерије од 50-

70% или код пацијената који немају симптоме а код којих је верификована стеноза већа од 80%. Оваква испитивања се сматрају оправданим уколико се врше у одговарајућим високо профилним установама са великим волуменом пацијената.

1.8.Савремене препоруке Америчке Асоцијације за Срце:

Ове препоруке су урађене од стране Америчке Асоцијације за Срце (АХА) у сарадњи са Америчком Академијом за Неурологију и Удружењем за Кардиоваскуларну компјутеризовану томографију. Као резултат заједничког рада направљен је водич за лечење пацијената са екстракранијалном каротидном болешћу:

1. Селекција пацијената за каротидну реваскуларизацију

Класа 1.

А) Пацијенти који носе мали или средњи периоперативни ризик а који су имали мождани удар без последица или транзиторни исхемијски атак укључујући и хемисферичну симптоматологију или привремено слепило (*amaurosis fugax*), у последњих шест месеци (што их сврстава у групу симптоматских пацијената) треба да буду подвргнути каротидној ендартеректомији у случају да је лумен ипсилатералне унутрашње каротидне артерије редукован више од 70%. Уколико је стеноза документована неинвазивном дијагностичком методом то представља ниво доказа А а уколико је иста пронађена на каротидној ангиографији то је ниво доказа Б. Поред ових услова, неопходно је да је претпостављена инциденца периоперативног шлога или смртности испод 6%.

Б) Перкутано каротидно стентирање је индиковано као замена за хируршку интервенцију код симптоматских пацијената који имају средњи или мали ризик од компликација које се везују за ендоваскуларне интервенције. Неопходно је да је дијаметар унутрашње каротидне артерије редукован више од 70% на доплер

сонографском прегледу или више од 50% на каротидној ангиографији. Поред ових услова, неопходно је да је предиктована инциденца перипроцедуралног шлога или смртности испод 6%. (ниво доказа Б).

Ц) Селекцију асимптоматских пацијената за каротидну реваскуларизацију треба спровести имајући у виду коморбидитете, очекивану дужину живота и друге индивидуалне факторе. Потребно је размотрити ризике и евентуални бенефит ове процедуре уз разумевање пацијентових очекивања (ниво доказа Ц).

Класа 2а

А) Оправдано је учинити каротидну ендартеректомију код асимптоматског пацијента који има стенозу унутрашње каротидне артерије преко 70%, уколико је ризик периперативног шлога, инфаркта миокарда и смрти низак (ниво доказа А).

Б) Оправдано је дати предност хируршкој реваскуларизацији у односу на каротидно стентирање код старијих пацијената, посебно уколико је патоанатомија њиховог артеријског стабла неподесна за ендоваскуларну интервенцију (ниво доказа Б).

Ц) Оправдано је дати предност ендоваскуларној процедури у односу на каротидну ендартеректомију код пацијената код којих је анатомија врата неподесна за хирургију (Ниво доказа Б).

Д) Уколико је реваскуларизација индикована код пацијената који су претрпели транзиторни исхемијски атак или мождани удар, и уколико не постоје контраиндикације за рану реваскуларизацију, оправдано је интервенцију не одлагати већ је урадити у кратком временском оквиру од две недеље од поменутог неуролошког догађаја (ниво доказа Б).

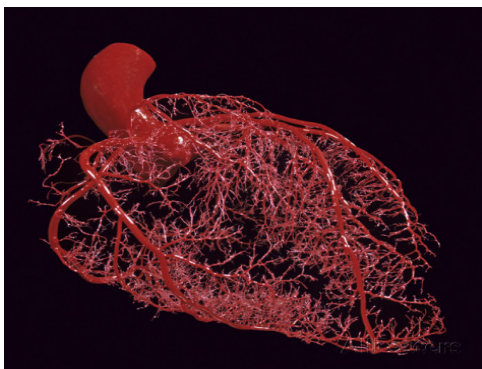
Класа 2Б

А) Профилактичка ендоваскуларна интервенција (КАС) може бити размотрена као опција лечења у строго селекционисаним случајевима са асимптоматском каротидном стенозом (минимум 60% на ангиографији, 70% на доплер сонографском

прегледу). Ефикасност ове методе у поређењу са медикаментозним третманом у овој ситуацији није доказана (ниво доказа Б).

Б) Код асимптоматских као и код симптоматских пацијената који носе висок ризик за каротидну реваскуларизацију хируршким лечењем а и ендоваскуларном интервенцијом због својих коморбидитета, предност ових метода у односу на медикаментозни третман није показана (ниво доказа Б).

1.9.Савремена коронарна хирургија:



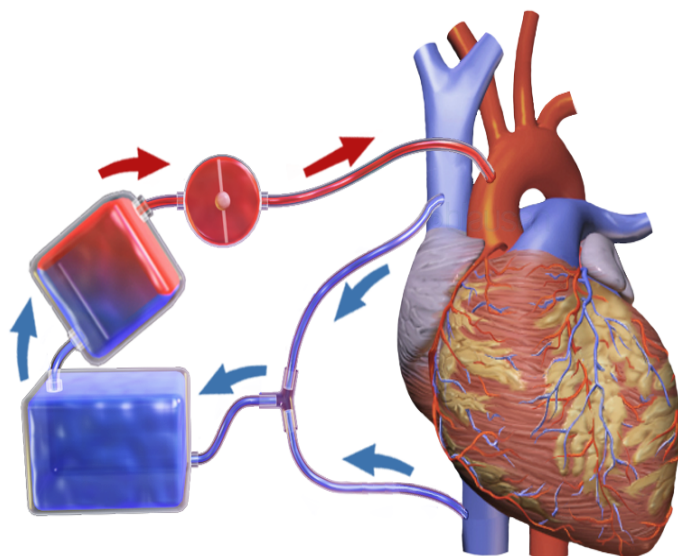
Слика 8. Крвни судови срца

Развојем машине за екстракорпорални крвоток почела је ера модерне кардиохирургије. Операције на коронарним артеријама остају и дан данас најчешће извођене операције у оквиру кардиохирургије. Од својих пионирских почетака до данас, та операција је прошла кроз многе измене и допуне, како техничке тако и клиничке природе. Побољшање интраоперативне технике и периперативне заштите су довеле до тога да се КАБГ данас нуди много ширем профилу пацијента са мање компликација и других нежељених догађаја.

Још током 1980. године објављени су резултати који говоре у прилог повећане безбедности и побољшаних резултата КАБГ. Торакоскопско препарисање унутрашње торакалне артерије је забележено још 1998. године од стране Духејлонгсода, а минимално инвазивне хируршке и роботске процедуре су у

међувремену унапредовале. Тренутно, број КАБГ је у опадању. У односу на 2000. годину када је укупан број достигао свој максимум од 519.000, тај број се процењује на око 300.000 случајева у 2012. години⁹².

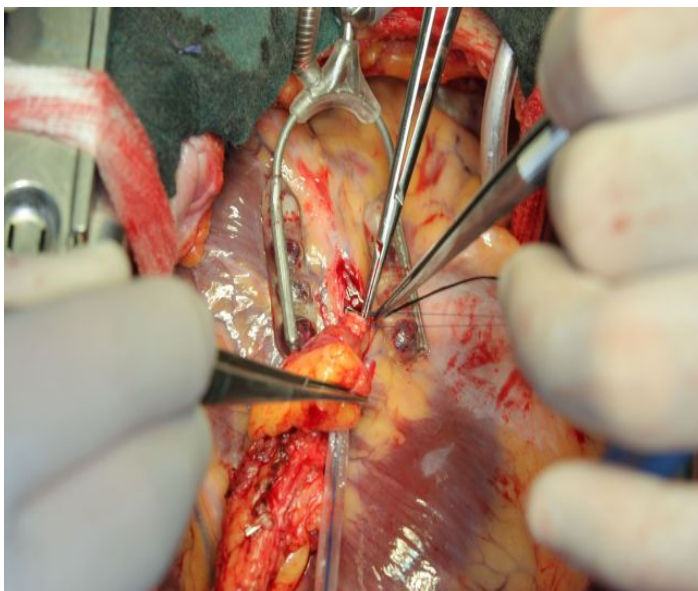
Иако се фундаментална основа КАБГ састоји у поновном успостављању нормалног крвотока у миокарду, постоји неколико различитих приступа који воде остварењу тог циља. Први фактор је коришћење машине за вантелесни крвоток или "операције са и без употребе вантелесног крвотока". У почетку, већина срчаних операција је извођена на куцајућем срцу али са развојем машине за вантелесни крвоток ситуација се преокренула у корист употребе кардиоплегичне солуције и рада на мирном бескрвном хируршком пољу.



Слика 9. Схематски приказ екстракорпоралног крвотока

Након неколико деценија потпуног заборавља, интерес за операције на куцајућем срцу је поново почео да живи и то негде од раних деведесетих година прошлог века. Бенети и Бафало су публиковали своје резултате на преко 2000 пацијената доказујући сигурност и добре резултате ове технике^{93 94}. Публиковани резултати су говорили у прилог смањеног оштећења периферних органа, смањене инциденце бубрежне слабости, цереброваскуларних инцидената, смањења когнитивног дефицита, мање психомоторних сметњи, као и ниже стопе трансфузије и редуковања системског

инфламаторног одговора⁹⁵. Афилало и сарадници су публиковали резултате мета анализе поређења операција са и без вантелесног крвотока⁹⁶. Укључили су резултате педесет девет студија на преко 9000 пацијената. Морталитет и инциденца инфаркта миокарда су били слични у обе групе а инциденца можданог удара је била мања у групи оперисаној без вантелесног крвотока за 30%. У регресионој метаанализи, показано је да не постоји разлика између ове две групе пацијената у односу на године старости, однос између полова и број урађених графтова. 2009 године публиковани су резултати рандомизоване студије (ROOBY). Анализа је рађена на 2203 пацијента у 18 медицинских центара широм САД⁹⁷. Није показана разлика у инциденци компликација и морталитета током тридесетодневног праћења пацијената. За разлику од краткорочног, дугорочно праћење је указало на повећану инциденцу поновних ревакуларизација, смрти услед било ког узрока и постпроцедуралног нефаталног инфаркта миокарда током прве године код пацијената оперисаних техником на куцајућем срцу.



Сика 10. Конструкција анастомозе на куцајућем срцу

Инциденца психолошких нежељених догађаја се није разликовала између група а пролазност графтова је била супериорнија у групи оперисаној уз вантелесни крвоток. Данас, може се рећи, операција на вантелесном крвотоку представља окосницу за

целокупну кардијалну хирургију. Унапређење технологије, коришћење све савременијих оксигенатора, све боља протекција срца крвном кардиоплегијом чини коронарне операције све безбеднијим. Степен периоперативних компликација везаних за вантелесни крвоток линеарно опада из године у годину и све је мањи број центара и хирурга који свој рад базирају за техници куцајућег срца.

1.9.1.Графтови у коронарној хирургији:

Различити графтови се данас користе у коронарној хирургији. У препорукама Америчке Асоцијације за Срце издатим 2011 године се наводи да је најбоље користити артеријски графт за реваскуларизацију предње десцендентне гране леве коронарне артерије⁹⁸. Графт првог избора је лева унутрашња торакална артерија. Ова артерија остаје интактна током дугог низа година након операције. Наводе се резултати о пролазности графта и у преко 90% испитаних током десето-годишњег праћења⁹⁹. Разлог лежи у томе да само 4% ових артерија развије атеросклеротске промене. Од тог броја само 1% добије хемодинамски значајне промене¹⁰⁰. Реверзна велика сафенска вена се уобичајено користи у коронарној хирургији. Лоша страна дугорочне пролазности овог графта је да опада са временом, тако да 10% до 25% вена оклутира током прве године од интервенције¹⁰¹, додатних 1 до 2% оклутира током првих пет година а од 6-10 година након операције додатних 4-5% ових графтова је у потпуности затворено. Напослетку, десет година након интервенције 50% до 60% сафенских графтова је отворено а само половина истих нема регистроване атеросклеротске промене¹⁰².

И други артеријски графтови су нашли широку примену у коронарној хирургији. То су радијална артерија, гастроепиплоична и доња епигастрична артерија. Пролазност радијалне артерије је најбоља уколико се користи на систему леве коронарне артерије на ком постоји високо значајна стеноза, док су најгори резултати постигнути када је коришћена на десној коронарној артерији која је уз то стенозирана 50-60%. Гастроепиплоична артерија се углавном користи за реваскуларизацију грана десне коронарне артерије. Њена лоша особина је што је јако подложна спазму¹⁰³. Публиковани су и подаци дугорочног праћења пролазности гастроепиплоичне

артерије на 1,5 и 10 година. Показана је пролазност од 91%, 80% и 62%¹⁰⁴. Због ограничене дужине, доња епигастрична артерија се као коронарни графт користи само у облику Т или Ипсилон графта а веома ретко као слободан графт. Такође је склона спазму и њена пролазност током једногодишњег праћења износи око 90%¹⁰⁵.

1.9.2.Периоперативне компликације операције аорто-коронарног премошћавања:

Назокомијалне инфекције се јављају код 10% до 20% кардиохируршких пацијената. Различите периоперативне стратегије су у употреби а све са циљем да се спречи настанак инфекције. Ризик од дубоке медијастиналне инфекције је повећан код дијабетичара, гојазних са (ВМІ) индексом ухрањености преко 30. Повишен је и код хроничних плућних болесника а повезује се и са продуженим временом екстракорпоралне циркулације, пролонгираним временом интубације и коинцидира са реексплорацијом због крварења¹⁰⁶. Инциденца постоперативних инфекција се може смањити престанком пушења, оптимизацијом нутриције, стриктном контролом нивоа шећера у крви и смањењем телесне масе пацијента.

Показано је да је трансфузија крви током кардиохируршких операција директно повезана, и то дозно зависно, са повећаним ризиком за настанак постоперативне инфекције, повећањем морбидитета и раног и касног морталитета¹⁰⁷. И у другим радовима је показана повезаност трансфузије крви и инциденце стерналних инфекција. Као у једној од ретроспективних анализа која је обухватала 15592 кардиохируршких пацијената- ризик од сепсе и инфекције грудне ране се увећавао пропорционално са сваком трансфундованом дозом крви¹⁰⁸. Овакав налаз је у директној корелацији са студијом која је показала да је давање крви осиромашене са белим крвним зрнцима смањило инциденцу појаве инфекције са 23.5% на 17.9% а 60-то дневни морталитет са 7.8% на 3.6%¹⁰⁹. Трансфузија је идентификована као независни предиктор за нежељени догађај након кардиохируршке интервенције¹¹⁰. Постоперативна депресија срчаног мишића чешће настаје и израженија је код пацијената који су примили трансфузију крви и то управо пропорционално

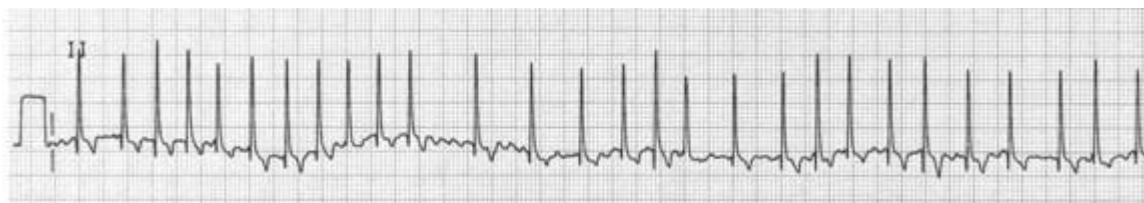
примљеној количини а преживљавање пацијената је било значајно смањено код оних који су захтевали трансфузију¹¹¹.

Инциденца акутне бубрежне слабости се креће у распону од 2% до 3% након операција аорто-коронарног премошћавања, а 1% тих пацијената има потребу за дијализом у постоперативном периоду¹¹². Дефинисано је више преоперативних фактора који могу утицати на појаву акутне бубрежне инсуфицијенције. То су преоперативна ренална дисфункција, ослабљена срчана снага као што је случај код хроничне срчане инсуфицијенције или стања шока, затим код инсулин зависног дијабетеса и пратеће периферне васкуларне болести. Старост пацијента, женски пол и потреба за хитном интервенцијом или постављањем интра аорталне контрапулзирајуће балон пумпе непосредно пре интервенције су такође фактори који значајно утичу на појаву акутне бубрежне слабости¹¹³.

Следећа, врло озбиљна компликација је миокардна дисфункција након аорто-коронарног бајпаса. Показано је да у тим случајевима интра-аортална контрапулзирајућа балон пумпа може повећати срчани рад и побољшати проток кроз коронарну циркулацију. Публиковано је више студија које су показале да је код болесника са ејекционом фракцијом (EF-EФ) мањом од 30% и или уколико пацијенти имају болест главног стабла леве коронарне артерије (LM-LМ) пожељно користити интра-аорталну балон пумпу и да таква оперативна стратегија значајно смањује периоперативни морталитет. Студија под називом ПРЕВЕНТ 4 (PREVENT IV) је показала да је значајан пораст био-маркера коју указују на некрозу срчаног мишића присутан након операције код око 10% пацијената¹¹⁴. Да ствари буду озбиљније, након 30-то дневног као и после двогодишњег праћења показано је да је исход лечења значајно лошији код ове групе болесника и да је то директно пропорционално нивоу пораста мио-некротизирајућих ензима.

Најчешћа компликација након ових операција је засигурно, фибрилација преткомора и јавља се код 20% до 50% пацијената. Марисалко и сарадници су публиковали резултате обсервационе студије код 1878 пацијената оперисаних од коронарне болести. Појава преткоморског лепршања је била у корелацији са четвороструким повећањем ризика од значајног можданог удара и троструким повећањем ризика од срчане смрти¹¹⁵. Постоји више фактора који предиспонирају појаву атријалне

фибрилације. То су периферна васкуларна болест, хронична плућна слабост, пропратна болест срчаних залистака, затим, реоперација, преоперативна атријална фибрилација и упала срчане кесе. Старост и мушки пол су такође фактори који утичу на чешћу појаву ових аритмија. Атријална фибрилација настаје у току првих пет дана од интервенције и достиже максимум инциденце другог постоперативног дана¹¹⁶.



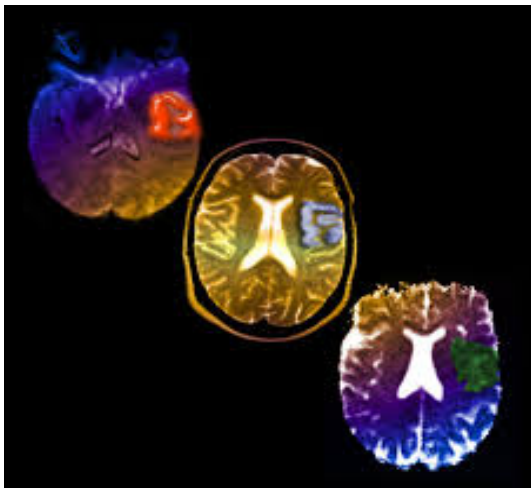
Слика 11. ЕКГ налаз у случају атријалне фибрилације

Од свих видова медикаментозног третмана, најефикасније се показала примена бета-блокатора и амјодарона. Ова врста постоперативног поремећаја срчаног ритма обично престаје до шест недеља након хирургије. Уобичајени и најефикаснији начин лечења подразумева коришћење бета-блокатора или конверзију уз помоћ амјодарона¹¹⁷. Употреба антикоагулантне терапије је неопходна код пацијената који имају постоперативну атријалну фибрилацију код које је срчана фреквенца под медикаментозном контролом. Разлог лежи у чињеници да је инциденца можданог удара код ових пацијената од 1.4% до 3.8%¹¹⁸. Фактори ризика су старост, претходни мождани удар, дијабетес, хипертензија и женски пол¹¹⁹. Још један од значајних фактора за настанак можданог удара је и хипоперфузија централног нервног система током интервенције¹²⁰. Код пацијената који су пре операције доживели мождани удар, ризик од настанка поновног неуролошког дефицита је чак десетоструко већи и у директној је вези са дужином болничког лечења¹²¹. Иако се у почетку чинило да ће резултати операција на куцајућем срцу показати супериорност у спречавању нежељених неуролошких догађаја, то се није остварило. Не постоје записи нити једне студије који би говорили у том правцу. Инциденца постоперативног делиријума након операција ревакуларизације срца износи нешто мање од 10%¹²². Ова врста неуролошког померећаја је у директној вези са смањењем функционалног капацитета

у првих месец дана након операције, краткотрајном когнитивном дисфункцијом и повећањем ризика од касне смрти¹²³. Краткотрајни когнитивни поремећаји настају и након операција током којих је коришћена машина за вантелесни крвоток. Фактори ризика за развој ове компликације, су преоперативна цереброваскуларна болест, поремећаји централног нервног система и разни когнитивни поремећаји. Постоје подаци који говоре у прилог чињеници да и до 30% пацијената има преоперативни поремећај когнитивних функција али да већина долази на операцију без овог, иначе значајног, податка у анамнези.

1.9.3.Периоперативни мождани удар-инциденца:

Да би се боље разумео значај и проблематика периоперативног цереброваскуларног акцидента, неходно је погледати литературу у којој се обрађују подаци о инциденци ових нежељених догађаја. Још далеке 1986 године, Гарднер и сарадници су публиковали студију и довели у директну везу инциденцу периоперативног можданог удара са годинама старости њихових пацијената¹²⁴. Периоперативни ризик пацијената до 45 година старости износио је 0.2%, за пацијенте до 60 година старости 3.0% а за старије од 75 година и до 8.0%.



Слика 12. Мождани удар-исхемијска лезија у ЦНС-у

Показано је да су следећи фактори ризика у директној вези са настанком периоперативног цереброваскуларног акцидента: поодмакла старост пацијента, преоперативна цереброваскуларна болест, значајна атеросклероза усходне аорте, дуго време проведено на вантелесном крвотоку и значајна интраоперативна хипотензија.

Туман и сарадници су 1992. године публиковали резултате истраживања на тему утицаја старости пацијента на инциденцу појаве акутне постоперативне срчане слабости, инфаркта миокарда и неуролошког дефицита након операције аортокоронарног премошћавања. Од ова три параметра, једино је инциденца неуролошког дефицита била у порасту и то са експоненцијалним порастом након 65 година старости. Инциденца možданог удара је од 0.9% код пацијената млађих од 65 година порасла на 8.9% код оних старијих од 75 година¹²⁵.

Поређењем просечне старости пацијената који су оперисани на клиници у Бостону (Massachusetts General) 1980 и 2001 године долази се до података који јасно указују на проблем све старије популације пацијената који долазе ради реваскуларизације срчаног мишића. Док је 1980 године просечна старост износила 56 година, дотле је иста 2001 године порасла на 68 година старости. Међу њима, преко 15% су болесници старији од 80 година.

Средином деведесетих година прошлог века публиковани су подаци из кардиохируршке базе података државе Њујорк. Џон и сарадници су пријавили инциденцу шлога од 1.4% на 19224 пацијента. Предиктори овог нежељеног догађаја су били аортна калцификација, ренална дисфункција, претходни možдани удар, пушење, каротидна васкуларна болест, старост пацијента, периферна васкуларна болест и дијабетес¹²⁶. Сличне резултате су добили и Пушкеш и сарадници када су сумирали податке са њихових 10860 пацијената које су оперисали између 1986. и 1996. године због коронарне болести. Инциденца шлога је била 2.2% док су предиктори настанка били: године старости, претходни транзиторни исхемијски атак и постојање шума над каротидном артеријом¹²⁷. Да ствар буде озбиљнија, у поменутој студији је појава периоперативног шлога била повезана са значајно већим укупним морбидитетом, дужим временом хоспитализације и скоро удвострученом ценом лечења. Интрахоспитални морталитет се у тим случајевима повећава на 23%.

Сличан резултат је добијен и у обсервационој студији Роха где је морталитет ових болесника процењен на 21%¹²⁸.

Најчешће помињан узрок периперативног можданог удара је емболизација атеросклеротским или тромботским дебрисом из срца или великих крвних судова. Ређе је за то оптуживана велика количина заосталог ваздуха која може бити узрочник неуролошког дефицита али фокалне природе. Емболуси који потичу из срца могу бити порекла муралног тромба насталог након инфаркта миокарда, затим, тромба из леве преткоморе насталог као последица обољења митралног залиска или атријалне фибрилације. Ретко може доћи у обзир и тромб настао на шавној линији на нивоу септума или леве преткоморе. Данас, се зна да је један од најважних извора емболија заправо усходна аорта. Манипулација током канулације, коришћење парцијалне аортне клеме и давање кардиоплегије значајно повећавају ризик од можданог удара. Студија Веренга и сарадника је јасно указала на повезаност аортне атеросклерозе и периперативног неуролошког дефицита¹²⁹. Показано је да је рутинско коришћење интраоперативног епиаортног ултразвучног прегледа у идентификацији атеросклеротских плакова на усходној аорти, да би се на време модификовала оперативна техника, довео до значајног побољшања резултата.

Фактор ризика који и даље заокупља пажњу научника је емболија тромботским и атеросклеротским материјалом са оболеле каротидне артерије. Постоје докази да морфологија каротидног плака игра важну улогу у одређивању ризика од шлога.

Студија рађена паралелно са НАСЦЕТ (NASCET), далеке 1994. Године, показала је да постојање улцерозно измењеног каротидног плака представља додатни фактор који значајно повећава ризик за мождани удар код пацијената са каротидном стенозом¹³⁰.

Неуролошко оштећење може такође настати као резултат недовољног протока крви током вантелесног крвотока. На праву важност одржавања адекватног перфузионог притиска током операције указао је у својој студији, Шварц са сарадницима¹³¹. Они су успели да покажу да је церебрални проток крви управо сразмеран артеријском перфузионом притиску а не протоку крви коју остварује машина за вантелесни крвоток. Низак церебрални крвни проток настаје у моменту када артеријски крвни

притисак падне испод 60 ммХг(Hg), без обзира на остварени ниво протока на машини срце-плућа.

Из ова два последња примера, јасно се може повући паралела и закључити да се питање адекватног перфузионог притиска у централном нервном систему још више доводи у питање код постојања значајне каротидне стенозе. Када постоји оклузија каротидне или неке од великих интрацеребралних артерија, доток крви у мозак је директно зависан од колатерала а стање ове циркулације је управо зависно од висине перфузионог притиска.

Да ли васкуларни спазам на нивоу možданог крвног корита може допринети настанку неуролошког оштећења, остаје отворено питање. И на крају, да ствари постану још замршеније, поставља се и дилема, да ли настанак интракранијалне хеморагије може допринети настанку неуролошког дефицита? Изненађујуће је да ова лезија настаје јако ретко иако су пацијенти током операција на пуном антикоагулантном третману. Код сваког пацијента код кога се сумња на периперативни неуролошки дефицит, по протоколу Института, индикована је скенер ангиографија одмах након постављања дијагнозе. Налаз који говори у прилог интрацеребралне хеморагије је екстремно редак. Са хируршког гледишта на ову проблематику, постојање значајне каротидне стенозе представља посебну анатомску ситуацију која се може и има уклонити да би се ризик од периперативног неуролошког дефицита смањио на разумну меру. Зато је постало јасно, да је од фундаменталне важности, одредити колики је, уствари, значај и повезаност каротидне стенозе и неуролошког дефицита.

1.10. Однос каротидне болести и периперативног možданог удара:

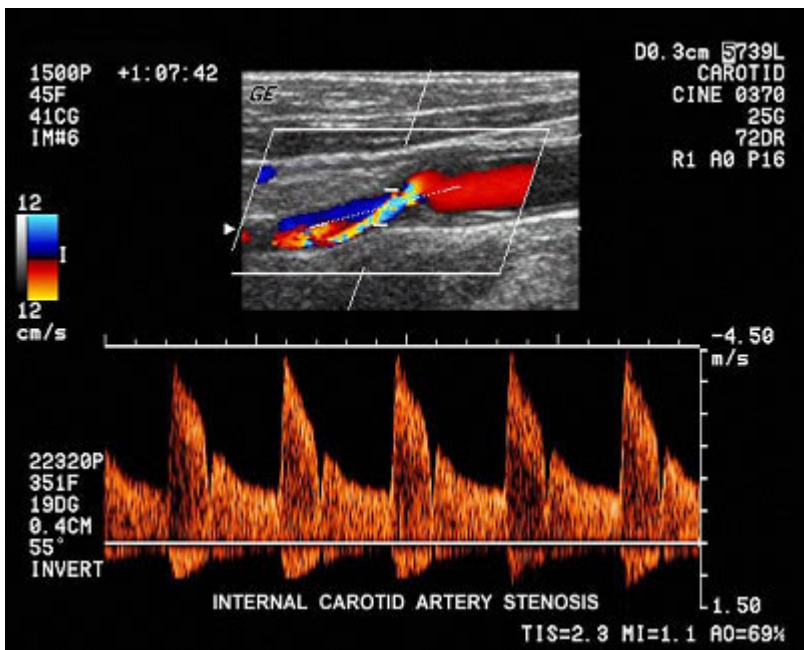
Ране студије у којима су нучници износили ставове и доказе о улози каротидне стенозе и настанка периперативног неуролошког дефицита су се базирале на аускултаторном налазу као доказу постојања каротидне болести. Ова веза је и доказана у студији Рида и сарадника где је документован 3.9 пута већи ризик од настанка шлога у присуству шума над каротидном артеријом¹³². Нажалост, брзо се

показало да је постојање шума над каротидном артеријом несигуран индикатор постојања значајне стенозе а поготово, да се не може, на тај начин одредити степен стенозе каротидне артерије. Поврх свега, стеноза на унутрашњој каротидној артерији често није праћена клиничким налазом шума. Током НАСЦЕТ студије, Сиви и сарадници су показали да не постоји јасна корелација између постојања шума и степена стенозе на каротидној артерији. Ово истраживање је базирано на резултатима каротидне ангиографије и поређења са клиничким аускултаторним налазом¹³³.

Много поузданија слика степена стенозе каротидне артерије се добија коришћењем Доплер ултрасонографског испитивања. Поузданост ове методе у одређивању степена стенозе и добијању тачних карактеристика атеросклеротског плака је учинила да управо ова техника буде иницијална метода избора у евалуацији пацијената код којих се сумња на постојање оклузивне болести каротидног стабла. Бренер и сарадници су објавили резултате истраживања обављеног на 4047 кардиохируршких пацијената. У присуству асимптоматске каротидне стенозе инциденца можданог удара или транзиторног исхемијског напада је износила 9.2%, док је код пацијената без стенозе на каротидном стаблу инциденца била само 1.3%¹³⁴. Фађоли је 1990. године публиковао важну студију у којој се говори о ефикасности рутинског неинвазивног тестирања каротидних артерија код неуролошки асимптоматских пацијената који су кандидати за аортокоронарно премештање¹³⁵. Код пацијената са стенозом већом од 75% ризик од шлога је растао скоро десетоструко. Код болесника старијих од 60 година а код којих је дијагностикована стеноза каротидне артерије већа од 75% нађена инциденца шлога је била 15% у поређењу са пацијентима без каротидне болести код којих је инциденца била 0.6%. Та студија је обухватила и мањи број пацијената код којих је урађена профилактичка каротидна ендартеректомија. За разлику од 28 болесника са стенозом већом од 75% а код којих хируршки није урађена интервенција на каротидној артерији и од којих су 4 (14.3%) имала неуролошко оштећење, код 19 њих где је ендартеректомија урађена, није било појаве неуролошког дефицита.

Пар година касније, 1992. Беренс и сарадници су публиковали резултате студије која је обухватала рутинско доплер сонографско скенирање свих кардиохируршких

пацијената старијих од 65 година¹³⁶. Ризик од мозданог удара се кретао од 2.5% за лезије веће од 50%, 5.2% за стенозе веће од 80% а чак до 10.9% код унилатералне оклузије каротидне артерије. Ове две студије су јасно показале да постоји значајна повезаност између сигнификантне каротидне стенозе и настанка периперативног неуролошког дефицита код пацијената подвргнутих операцији аортокоронарног премошћавања.



Слика 13. Доплер сонографски снимак каротидне стенозе

Поврх тога, студија Фађолија је сугерисала да симултана профилактичка каротидна ендартеректомија има далеко мању инциденцу неуролошког дефицита у односу на коронарну интервенцију без каротидне¹³⁵.

Механизам настанка периперативног мозданог удара у присуству значајне каротидне оклузивне болести није до краја разјашњен. Збуњујуће је то, што су пацијенти током операције на машини за вантелесни крвоток под пуном антикоагулантном терапијом. Могуће је да до шлога долази механизмом емболије са каротидног плака? Постоји оправдана сумња да је у питању губитак пулсатилног протока или неадекватан перфузиони притисак на машини за вантелесни крвоток.

Оба ова механизма, уствари, смањују проток дистално од места стенозе што резултује шлогом. Рид је у својој студији указао на то да најмање половина неуролошких акцидентата настаје у непосредном постоперативном периоду¹³². Ова појава одложеног шлога се повезује са протромботским миљеом који настаје у првим данима након операције.

1.10.1. Однос нелечене каротидне стенозе и касне појаве možданог удара:

Барнс и сарадници су публиковали резултате студије где су истраживали колики је ризик од касне појаве шлога у случајевима нетретираних каротидних оклузивних болести. Ова студија је обухватила 65 пацијената код којих је урађена нека кардиоваскуларна интервенција а који су у том моменту имали асимптоматску каротидну болест. 40 пацијената је лечено од коронарне болести пер се. Након просечног времена праћења од 22 месеца, 10% коронарних пацијената је умрло а 17.5% њих је доживело možдани удар. Урађено је касно тестирање и доказано је да је код половине пацијената дошло до значајне прогресије каротидне болести током периода од четири године¹³⁷.

1.10.2. Инциденца оклузивних каротидних болести код коронарних пацијената:

Добро је познато да је сигнификантна каротидна болест чест налаз код коронарних пацијената¹³⁸. У студијама које су обухватале само пацијенте, кандидате за аортокоронарно премошћавање, каротидна стеноза већа од 50% је верификована код једне трећине индивидуа¹³⁹. У студији Ванакера и сарадника ова инциденца је била 36%¹⁴⁰. Овај налаз се у потпуности слаже са претходним студијама где су се резултати кретали у распону од 6.1% до 31.7% код коронарних пацијената а у зависности од дефиниције значајности стенозе и метода испитивања^{141 142}. Преваленца тешке каротидне оклузивних болести се у различитим студијама кретала у распону од 4.1% до 13.3%^{143 139 144}.

1.10.3. Фактори ризика за појаву оклузивне каротидне болести:

Управо су претходно наведене студије идентификовале независне предикторе за појаву сигнификантне каротидне болести код коронарних пацијената. Наведени су следећи: поодмакла старост, женски пол, хипертензија, претходни мождани удар, дијализа, периферна васкуларна болест и стеноза главног стабла леве коронарне артерије. Ове варијабле су наведене и као значајни предиктори у генези атеросклеротске болести¹⁴⁵. У студији Махмудија и сарадника која је рађена 2011 године, доплер сонографски преглед каротидних артерија је урађен код 878 пацијената током преоперативне припреме за аортокоронарно премошћавање¹³⁹. Код 13% болесника је нађена каротидна стеноза већа од 75%. Нотирали су сигнификантни предиктори за ово стање, и то: године старости веће од 69 година и присуство периферне васкуларне болести. И други истраживачи су објавили резултате студија на ову тему, где се јасно показало, да су периферна васкуларна болест, терминална бубрежна слабост, поодмакле године старости и претходни мождани удар значајни фактори ризика за оклузивну каротидну болест^{144 146 147}. Вредна помена је и студија чије резултате је објавила Дрохомирецка са сарадницима. Током тог истраживања, доплер сонографским прегледом евалуирана су 682 пацијента. Стенозу каротидних артерија већу од 50% имало је 18%, а преко 70% више од 4.5% испитаних болесника¹³⁸. Евидентирани су независни предиктори за присуство каротидне болести и то: анамнестички податак о претходном цереброваскуларном акциденту, периферна васкуларна болест, нестабилна ангина пекторис и поодмакла старост пацијента. А предиктор значајне стенозе од преко 70% је поред наведених била и стеноза главног стабла леве коронарне артерије. За разлику од претходних студија, женски пол није идентификован као независан предиктор за каротидну болест. Жене имају већи периоперативни ризик због придружених коморбидитета које обично носе у годинама када долазе на операцију реваскуларизације срца¹⁴⁷. Слично налазу који износи Дрохомирецка, према резултатима Дуранда и Де Агостина, идентификовани су фактори ризика као што су

женски пол, периферна васкуларна болест, претходни мождани удар, болест главног стабла леве коронарне артерије и хипертензија^{144, 148}.

Поодмакле године старости пацијента су идентификоване као независан фактор ризика за настанак неуролошког дефицита током реваскуларизације срца, углавном код осамдесетогодишњака¹⁴⁹. И у другим студијама је показано да је старост пацијента важан фактор за одређивање ризика од настанка шлога током операције срца^{143 144 138 147}. Анализом 1068 пацијената, Беренс и сарадници су показали да је инциденца каротидне болести од преко 50% стенозе била 15.6% и да је иста расла са годинама старости пацијената. До 60 година старости преваленца је износила 4% , преко 60 година до 11% а код оних старијих од 70 година и читавих 15%¹⁵⁰.

У, претходно цитираним студијама, периферна васкуларна болест је више пута помињана као коморбидитет уско повезан са каротидном болешћу. Саласидис је код обрађених 387 елективних коронарних болесника пронашао анамнестичке податке о периферној васкуларној болести код 20.9% или 81 пацијента. Код ове групе пацијената (81) њих 26% или 21 болесник је имао значајну каротидну оклузивну болест¹⁴³.

Сви ови поменути клинички параметри јасну указују на потребу за преоперативним каротидним скринингом пацијената који су кандидати за аортокоронарно премошћавање. Ови болесници имају конкомитантну цереброваскуларну и коронарну болест и репрезентују подгрупу пацијената са поодмаклим стадијумом атеросклерозе која је захватила оба ако не и све органске системе. Инциденца појаве конкомитантне болести код коронарних пацијената је висока те се показало да је код истих неходно учинити преоперативно доплер сонографско испитивање артерија врата.

1.11. Дијагноза оклузивне каротидне болести:

1.11.1. Физикални Преглед:

Позитиван аускултаторни налаз у виду шума над каротидном артеријом пружа изван доказ за постојање каротидне стенозе али не може бити од дијагностичке важности јер се тим путем не може одредити степен оштећености крвног суда¹³⁴. Управо се и дешава да се с напредовањем стенозе до потпуне оклузије, шум утишава и постаје потпуно нечујан. Такође, ни палпација каротидне артерије не може бити од превелике користи а теоретски може довести до откидања тромба или атеросклеротског дебриса.

1.11.2. Неинвазивно Тестирање:

Обзиром да се аускултаторни преглед каротидног шума показао као непоуздан начин за одређивање степена стенозе каротидне артерије, а да је каротидна ангиографија сувише инвазивна а и скупа метода примарне детекције код суспектних пацијената, дошло је до развића неинвазивних метода испитивања. Доплер сонографски преглед и компјутеризована томографија су брзо заузеле место као методе избора за идентификацију значајне каротидне болести.

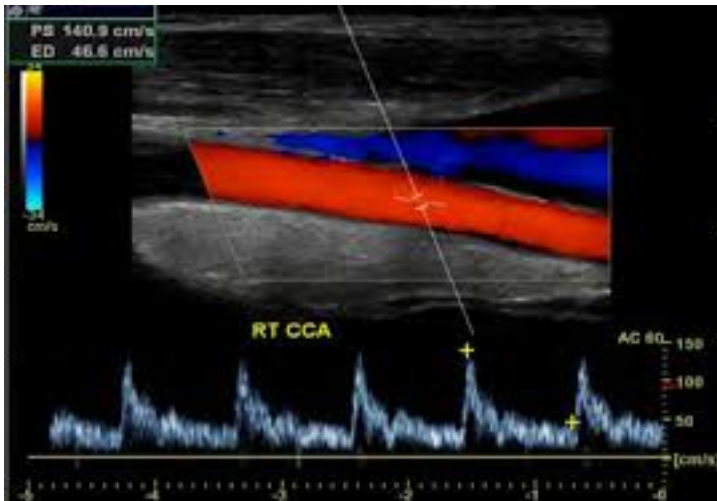
1.11.3. Индиректно Тестирање:

Окулоплетизмографија је детекциона метода која се показала корисном у одређивању степена стенозе на каротидној артерији. Ради се о индиректном мерењу притиска у офталмичној артерији, која директно рефлектује притисак у дисталној унутрашњој каротидној артерији. Поређењем резултата добијених на другој, здравој страни са резултатом где је евидентиран нижи перфузиони притисак, може се израчунати степен стенозе. Ова техника није нашла своје место у широкој клиничкој пракси.

Друга индиректна техника детекције је Транскранијални Доплер сонографски преглед. Мерењем интракранијалног протока крви и протока у офталмичкој артерији може се са приличном прецизношћу добити подаци о статусу колатералне циркулације изнад лезије истостране каротидне артерије. Добра страна ове методе је што је могуће добити информације о стању артерија у пределу интракранијалне екстензије унутрашњег каротидног система, а поготово, о средњој церебралној артерији (*arteria cerebri media*). Могу се евалуирати и базиларни и вертебрални артеријски систем, што је од посебне важности, обзиром да оклузивна болест у овом артеријском кориту може имати улогу у настанку неуролошке симптоматологије.

1.11.4. Директно Тестирање:

Ова методологија подразумева коришћење двоструког (*duplex*) или троструког ултрасонографског скенирања. Код дуплекс ултразвучног апарата, доплер сонографска проба се управља на место бифуркације заједничке каротидне артерије, на исходиште унутрашње и спољашње каротидне артерије, као и на дисталне делове ова два крвна суда. Овај тест се састоји у сумирању резултата протока крви кроз крвни суд на месту максималне стенозе, као и дистално од стенозе, на месту највеће турбуленције. Такође се мери и проток дистално од промене, у моменту када се пробом добија слика поновно успостављеног ламинарног протока. Већа брзина означава тешњу стенозу а већа стеноза изазива већу турбуленцију. Овај модус тестирања даје прецизну информацију о дијаметру резидуалног лумена и о морфологији самог плака. Такође је могуће идентификовати улцерацију и калцификацију плака. Вредност ове методе значајно зависи од сарадње пацијента и вештине лекара који је изводи. Мана ове методе је што се не може са сигурношћу дефинисати разлика између потпуне оклузије и субоклузије са минималним резидуалним луменом.



Слика 14. Доплер сонографско испитивање

Троструки (triplex) доплер сонографски pregled или колор флоу доплер (color flow dopler) представља комбинацију Б-мод визуализације (B-mode imaging) дуплекс скенирања са мултиполарном пулсном сондом која нам омогућава мерење протока кроз све васкуларне структуре. Додатна предност ове методологије је у томе што се добијени подаци лако компјутерски конвертују и приказују у виду обојене слике протока у реалном времену кроз крвни суд осликан у Б-моду. Овим мерењем се лако открива турбуленција у већој регији крвног суда али се не може диференцирати субоклузија од оклузије артерије.

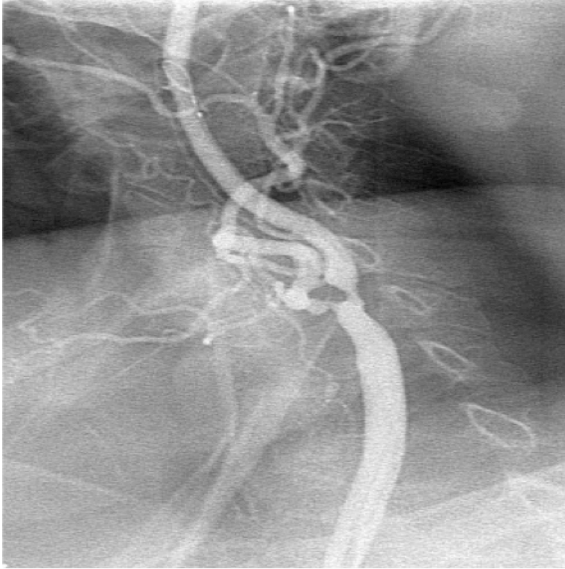
1.11.5. Индикације за неинвазивно тестирање:

Индикације за неинвазивно тестирање пацијената су уствари, дефинисани фактори ризика за постојање конкомитантне каротидне болести код коронарних болесника. То су аускултаторно верификован шум над каротидном артеријом, анамнестички подаци о претходно прележаном можданом удару и или транзиторном исхемијском нападу. Затим, то су пацијенти са периферном артеријском оклузивном болешћу, болешћу главног стабла леве коронарне артерије, оболели од дијабетеса и старији болесници. Последње наведена индикација је још увек под призмом дискусије. Обзиром да инциденца каротидне стенозе драматично расте после 65-те године живота, јасно је да мора постојати граница испод које није оправдано вршити ова тестирања. Ово је

од посебне важности када се имају у виду резултати мноштва рандомизованих студија и публикација о ефикасности каротидне ендартеректомије у лечењу како симптоматске тако и асимптоматске каротидне болести. До данашњих дана, тај лимит још увек није са сигурношћу дефинисан. Одговор би могла дати студија која би упоредила финансијску оправданост тестирања пацијената и профилактичке каротидне ендартеректомије са једне стране и постојања некориговане каротидне стенозе која би потенцијално ишла у правцу неуролошког дефицита чије лечење је, како знамо, јако скупо.

1.11.6. Директна Каротидна Ангиографија:

Крајем прошлог века, код пацијената са неуролошком симптоматологијом а код којих је аускултаторно нађен шум над каротидном артеријом, ангиографско испитивање је вршено без претходног неинвазивног тестирања. Овом методом се добија врло прецизна слика оболеле артерије, могла се идентификовати улцерација на плаку, степен стенозе а врло често и одредити присуство муралног тромба. Ангиографским снимањем се са сигурношћу добија информација о стању дисталне циркулације као и развијености колатерала. Али, као и свака метода и ангиографија има својих лоших страна. Ова метода носи извештан степен ризика за настанак аортне дисекције и емболизације дебриса са оболеле каротидне артерије. Емболизација холестеролским-липидним дебрисом са плака оболеле аорте може довести до исхемије других органа и органских система, на првом месту су то бубрези односно реналне артерије. Поред свега, ова метода је доста скупа и данас је углавном уступила своје место неинвазивним техникама.



Слика 15. Стеноза верификована каротидном ангиографијом

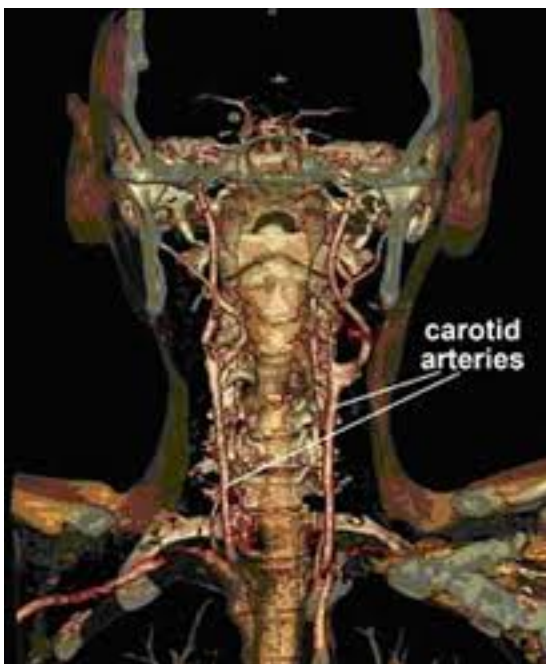
1.11.7.Магнетна Резонанца-Ангиографија

Од почетка деведесетих година прошлог века ангиографија методом нуклеарне магнетне резонанце је почела да добија значајан удео у свакодневној клиничкој пракси. Предност ове методе, као и скенер ангиографије, у односу на класично ангиографско снимање је што је ова метода неинвазивна те је и ризик од шлога током процедуре, сведен на минимум. Тесна стеноза од преко 70% дијаметра крвног суда се манифестује значајним падом регистрованог сигнала. Ипак, прецизно разликовање субоклузије од потпуне оклузије је немогуће. Поврх тога, ова метода је финансијски лошија опција у односу на претходно наведене.

1.11.8.Скенер Ангиографија:

Развићем технике и технологије компјутеризоване томографије, данас је ова ангиографска метода снимања потпуно заменила класичну ангиографију. Овом техником се добија тродимензионална слика крвног суда, може се са великом

прецизношћу дефинисати постојање улцерација и одредити квалитет атеросклеротске лезије. Информација о протоку крви у артерији која се добија је довољно прецизна да се може са лакоћом издиференцирати оклузија од субоклузије васкуларног стабла. Практично, данас, не постоје препреке у коришћењу ове методе. Она је брза, једноставна и са лакоћом се интерпретира. Једино се посебан опрез мора имати код хроничних бубрежних болесника, због давања контраста током снимања.



Слика 16. ЦТ ангиографија каротидног слива

1.12. Дефиниција тесне каротидне стенозе:

Дефиниција тесне каротидне стенозе се разликује од студије до студије а мењала се заједно са појавом нових метода испитивања. Док је класична ангиографија била у широкој клиничкој употреби, дефиниција тесне каротидне стенозе се постављала у случајевима када је резидуални лумен износио мање од 1.5 милиметра (мм) или када је износио мање од 30% укупног дијаметра лумена крвног суда. Сличан вид процене се користи и код скенер ангиографије, док се код магнетне резонанце користи пад регистрованог сигнала као мерило степена оклузије крвног суда.

1.12.1.Савремене Препоруке за миокардну реваскуларизацију

Препоруке за миокардну реваскуларизацију су публиковани од стране Европске Кардиолошке Асоцијације и Европског Удружења за Кардиоторакалну Хирургију 2014 године. Исте су урађене у колаборацији са Европском Асоцијацијом за Перкутане Кардиоваскуларне Интервенције (ЕАПЦИ-ЕАРСИ). Посебан одељак заузимају пацијенти са комбинованом каротидном и коронарном болести.

Доплер сонографско испитивање пацијената кандидата за миокардну реваскуларизацију

Препоруке:

Рутинско доплер сонографско испитивање артерија врата се препоручује код пацијената који су претрпели мождани удар, имају податке о транзиторном исхемијском атаку и или код којих је аускултаторно откривен шум над каротидном артеријом (класа 1).

Доплер сонографски скрининг треба размотрити код пацијената са вишесудовном коронарном болести, периферном артеријском болести и код старијих од седамдесет година (класа 2А).

Магнетна резонанца, компјутеризована томографија и дигитална субтракциона ангиографија се могу урадити у случајевима где је доплер сонографски нађена стеноза каротидне артерије преко 70%, а планира се миокардна реваскуларизација(класа 2Б).

Доплер сонографско испитивање није индиковано код пацијената са нестабилном ангином пекторис који захтевају хитну операцију реваскуларизације срца а немају податке о претходном неуролошком догађају (класа 3).

1.13. Повезаност каротидне и коронарне болести:

На клиници за кардиоваскуларне болести у Кливленду, Охајо, је 1985 године урађена студија у којој је учињена преоперативна коронарографија код 506 болесника предвиђених за операцију каротидне ендартеректомије¹⁵¹. Резултати су показали да је само 7% пацијената имало нормалан налаз на коронарним артеријама, 28% њих је имало неке знаке болести а 30% је имало узнапредовалу коронарну болест. 28% пацијената је имало тежак али потенцијално коректибилан облик коронарне болести а 7% је проглашено инооперабилним у том тренутку. Од тада до данас је кроз више публикација доказано постојање ризика од коронарног догађаја код белесника подвргнутих каротидној операцији. Ови ризици се деле на краткорочне и дугорочне. Када говоримо о краткорочном ризику, морамо се осврнути публикацији Херцера и сарадника која управо говори о овој проблематици. Она је урађена 1981 године и обухватила је 335 пацијената подвргнутих каротидној ендартеректомији¹⁵². У њој су јасно дефинисани краткорочни фактори ризика.

Хоспитални морталитет у студији је износио 1.8%. од овог броја 60% су чинили пацијенти оболели од коронарне болести. Еникс и сарадници су пријавили у својој студији 4.9% морталитет након каротидне ендартеректомије а инциденца периоперативног инфаркта миокарда је износила 8.4%¹⁵³. У студији Мекија и сарадника, пацијенти код којих је учињена каротидна ендартеректомија а код којих је доказана значајна коронарна болест, имали су инциденцу морталитета од 1.5% а срчаног удара од 4.3%. Као поређење су изабрани пацијенти код којих није доказано присуство коронарне болести. У овој групи пацијената морталитета није било а инциденца инфаркта миокарда је износила 0.5%¹⁵⁴. На основу ових и других студија дошло се до закључка да је инциденца срчаног удара након каротидне ендартеректомије између 1.5% и 5%¹⁵⁵.

1.13.1. Дугорочни фактори ризика

Опет ћемо се вратити на већ поменуто студију Макеја и сарадника. Петогодишње и десетогодишње преживљавање оперисаних болесника са клиничким знацима коронарне болести је износило 68.6% и 44.9%. У групи болесника без коронарне болести ова стопа је износила 86.4% и 72.3%¹⁵⁴. У публикацији Урбинатија у којој је забележено седмогодишње праћење ендартеректомисаних пацијената, 51% није имало срчане компликације током овог периода праћења а да су у време операције имали неке дискретне знаке коронарне болести. Код контролне групе, код којих је тестирање на смањење коронарне резерве, у време КЕА било негативно, овај проценат је износио 98%¹⁵⁶. У већ поменутој студији коју су спровели Хетцер и сарадници, морталитет током петогодишњег периода праћења је износио 27% а чак 37% ових смртних исхода је приписан инфаркту миокарда¹⁵². У истој студији, 209 пацијената је имало неке клиничке знаке за коронарну болест. Током једанаестогодишњег праћења, у истој овој студији, боље преживљавање и редукција касног морталитета је забележена у подгрупи пацијената код којих је урађена реваскуларизација срчаног мишића. У једном другом истраживању исте хируршке групе која се састоји од 329 ендартеректомисаних пацијената који су били праћени током десет година, потврђено је, да је инфаркт миокарда идентификован као узрок у 37% случајева и да је та цифра далеко већа него када се посматра мождани удар као узрочник морталитета (15%)¹⁵⁷. На крају, закључак студије потврђује да је десетогодишње преживљавање значајно боље код пацијената који су оперисали и коронарне крвне судове.

На основу горе изнесених података, истраживачи су донели следеће закључке:

1. Некоригована каротидна стеноза носи значајан неуролошки ризик код пацијената, са тешком комбинованом каротидном и коронарном болести, који ће бити подвргнути изолованој коронарној интервенцији.
2. Каротидна ендартеректомија представља златни стандард у лечењу тешке асимптоматске и симптоматске каротидне болести.

3. Болест коронарних крвних судова представља сигнификантан фактор ризика у току како кратког тако и дугог периода праћења код пацијената код којих је извршена операција ендартеректомије каротидне артерије.

4. Операција реваскуларизације срца аортокоронарним премешћавањем представља златни стандард у лечењу тешке коронарне болести. Када се сагледају пажљиво ови закључци јасно је да се више не поставља питање индикације већ само временског оквира у коме ће бити извршене ове оперативне процедуре.

1.13.2. Каротидне и коронарне операције у два времена:

Један од приступа у лечењу ових болесника јесте да се ове две интервенције имају учинити одвојено мањим или већим временским интервалом. Која ће од две интервенције бити учињена примарно, зависи првенствено од клиничког статуса самог пацијента и од процене доктора који су инволвирани у лечење, о томе која је лезија критична и захтева приоритетно решавање. Уколико се примат даје каротидној интервенцији након које ће следити коронарна реваскуларизација, клиничари су овакву процедуру назвали – (staged procedure) или процедура у два времена. Уколико су се, пак, одлучили за коронарну интервенцију која ће претходити каротидној, онда је у питању (reverse staged procedure) реверзна процедура у два времена.

Већина хирурга који преферирају одвојене интервенције се најчешће одлучује за каротидну интервенцију као претходницу коронарној, уколико је пацијент хемодинамски стабилан и без клиничких знакова исхемије срца¹⁴⁰. Захваљујући сталном напретку у третману пацијената, нарочито побољшањем техника анестезије и употребом локалне блок-анестезије, васкуларни хирурзи су постали много слободнији у доношењу одлуке да се прво уради каротидна реваскуларизација код пацијената који су кардијално стабилни. Ипак, код оваквих болесника увек постоји реалан ризик од настанка периоперативног коронарног догађаја.

За пацијенте са нестабилном кардијалном симптоматологијом, посебно код групе оних са асимптоматском каротидном лезијом, кардиохирурзи се одлучују да иницијално ураде миокардну реваскуларизацију а да се каротидна ендартеректомија

има извести након одређеног временског интервала (reverse staged procedure). Главни недостатак овакве процедуре је потенцијални ризик од настанка неуролошке компликације током или непосредно након миокардне реваскуларизације.

Код свих болесника са тешком каротидном и коронарном болести препоручује се комбинована реваскуларизација у склопу једне интервенције. Посебну групу чине пацијенти са тешком билатералном каротидном стенозом. Одлука о начину и приоритетима третмана је тешка и сложена. Некада се хирурзи одлучују на примарну комбиновану операцију а другу каротидну артерију оперишу након неког временског интервала. Овакав распоред интервенција се ретко употребљава у реалном свету због постојања значајног ризика од неуролошких компликација код реверзних операција у два времена. Друга опција је да се прво учини изолована каротидна ендартеректомија на страни која је симптоматична или теже погођена болешћу. Након временског размака од неколико дана, уследила би комбинована операција. Ова друга опција би била прави избор код оних пацијената који су стабилни у погледу исхемије срца.

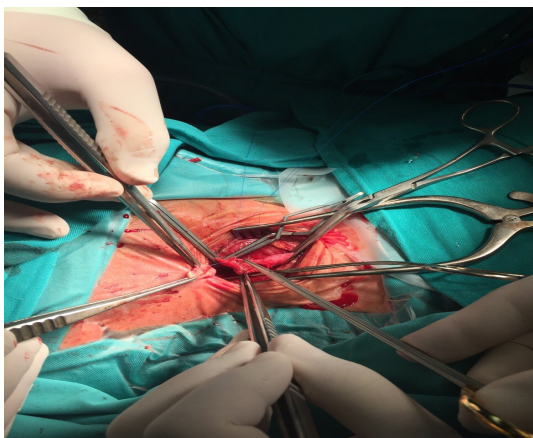
1.13.3. Комбиноване каротидне и коронарне интервенције:

Далеке 1972. године је публикован први пут рад на тему симултане каротидне и коронарне хирургије. Студију је објавио Бернхард са својим сарадницима, и показао успешност ове хируршке технике оперишући по први пут на овај начин 15 консекутивних пацијената¹⁵⁸. Од тог тренутка започиње ера симултане хирургије и сада већ у литератури постоји прегршт публикација на ову тему. Ова оперативна стратегија је базирана на чињеници да се само симултаном операцијом током исте анестезије може минимизирати ризик од кардијалне компликације која се често догађа током каротидне хирургије као и да се знатно смањује ризик од неуролошких компликација које се дешавају током срчаних операција. У студији Дејлија и сарадника се такође наводи да је симултана интервенција оправдана у смислу сигнификантног смањења трошкова у односу на операције извођене у два акта¹⁵⁹.

Током следећих четрдесет година развијане су различите оперативне технике са циљем да се смањи морбидитет и побољшају резултати лечења ове тешке групе болесника. Данас се користе следеће технике:

1.13.3.1.Стандардна метода

Најшире прихваћена пракса је да се каротидна ендартеректомија изводи прва, односно да се то време искористи за припрему графтова за коронарну хирургију. Тек пошто се заврши каротидна ревакуларизација приступа се операцији срца, односно успостављању вантелесног крвотока. Уколико у болници постоји одељење васкуларне хирургије, оубичајено је да каротидну интервенцију раде васкуларни хирурзи. У супротном, интервенцију изводе сами кардиоваскуларни хирурзи. За то време остали део тима се бави припремом графтова. Сама каротидна ендартеректомија се, већма, изводи еверзионом техником без употребе шанта. У неким центрима се још увек користи печ техника са или без употребе интраваскуларног шанта. Као печ се данас најчешће користи велика сафенска вена. Упоредо са развојем хируршких техника у употребу улази и савремени мониторинг. Електроенцефалограм и или церебрална оксиметрија се користе за рано откривање исхемије централног нервног система у моменту клемовања артерије. Рана на врату се обично оставља отворена све до завршетка срчане операције и потпуне реверзије хепарина, да би се на прави начин исконтролисала хемостаза. Што се техника анестезије тиче, све чешће се користи цервикални блок. Уз адекватну седацију, ова техника омогућава да се на време препозна исхемија у моменту прекида каротидног протока и стави интракаротидни шант. Пацијенти су током интервенције будни, са њима се може комуницирати и одмах препознати и најмања неуролошка компликација. Овом техником се безбедно кроз операцију могу спровести и најтежи пулмолошки болесници. Када је у питању операција у општој анестезији, могу се користити већ поменуте технолошке иновације, као церебрална оксиметрија, електроенцефалограм, итд.



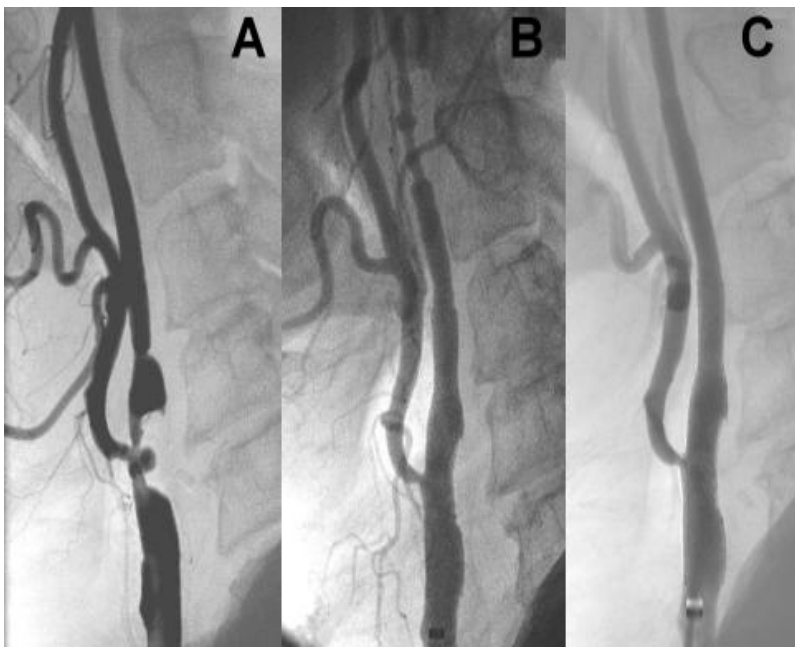
Слика 17. Контрукција анастомозе након еверзионе ендартеректомије

1.13.3.2. Алтернативне методе:

Минами и сарадници су још далеке 1989. године објавили рад на тему комбиноване каротидне и коронарне хирургије¹⁶⁰. Они су приказали резултате лечења 116 болесника код којих је каротидна ендартеректомија извођена док је болесник био на машини срце-плућа, уз пуну хепаринизацију, у хипотермији и под комплетном хемодинамском контролом. Приказани оперативни морталитет је износио 1.7% а инциденца шлога је била 4.3%. Вајс и сарадници су у свом раду изнели тезу о побољшању безбедности каротидне ендартеректомије уколико се иста изводи на кардиопулмоналном бајпасу у системској хипотермији од 20 степени Целзијуса. Током операције, срце је било протектовано ретроградном крвном кардиоплегијом¹⁶¹. На тај начин су оперисана 23 пацијента. Није било неуролошких компликација и забележен је један смртни исход. Више хируршких група се бавило овом проблематиком задњих година, са циљем да се искористи хипотермија као додатна мера заштите мозга од исхемије. Ова техника није заживела у потпуности. Разлог за то је што се значајно повећава време срчане исхемије као и дужина екстракорпоралног крвотока. Већина хирурга управо тежи да скрати ова два периперативна параметра. Употреба дубоке хипотермије такође носи своје ризике и већина хирурга данас избегава коришћење ове заштитне методе.

1.14. Каротидно стентирање и миокардна реваскуларизација

У савременој кардиоваскуларној медицини, перкутана каротидна реваскуларизација заузима важно место. Након почетних обесхрабрујућих резултата, данас се овом методом лечења третира све више пацијената. Третман каротидне стенозе стентирањем уз коришћење адекватне заштите против емболије је мање инвазивна, сигурна и дугорочна алтернатива каротидној ендартеректомији. Посебно важно место заузима у третману пацијената који се сматрају високо ризичним за каротидну ендартеректомију. У ову групу болесника спадају оболели од тешке коронарне болести - кандидати за хируршку реваскуларизацију срца. Постоји више начина за комбиновано решавање тешке каротидне и коронарне болести. Најчешће примењивана техника је- процедура у два времена. Каротидна процедура се изводи као по правилу, месец и више дана пре срчане интервенције. Неопходност постпроцедуралне употребе двојне антиагрегационе терапије онемогућава извођење срчане операције за неколико недеља. Уобичајени медикаментозни протокол се састоји од двојне антиагрегационе терапије, аспирином и клопидогрелом, чије узимање мора бити прекинуто 5-7 дана пре срчане операције. Ово је битан лимитирајући фактор за коронарне пацијенте, подразумевајући чињеницу да се може у периоду између две интервенције јавити потреба за хитном процедуром. Тако се и јавила идеја за превазилажењем овог проблема тако што би се пацијент подвргнуо, у истом дану, ендоваскуларној процедури у ангиосали након које би био пребачен у операциону салу где би се урадила срчана операција.



Слика 18. Ангиографски снимак каротидног стентирања по фазама

1.14.1. **Савремене Препоруке** за миокардну реваскуларизацију су публиковани од стране Европске Кардиолошке Асоцијације и Европског Удружења за Кардиоторакалну Хирургију 2014. године. Исте су урађене у колаборацији са Европском Асоцијацијом за Перкутане Кардиоваскуларне Интервенције (ЕАПЦИ-ЕАРСИ). Посебан одељак заузимају пацијенти са комбинованом каротидном и коронарном болести.

1.14.1.1. **Водич за каротидну реваскуларизацију код пацијената који су кандидати за миокардну реваскуларизацију**

Код пацијената са претходним можданим ударом или транзиторним исхемијским атаком, у случају да је доказано присуство стенозе каротидне артерије (50-99% код мушкараца и 70-99% код жена), каротидна ендартеректомија урађена од стране искусног хируршког тима може значајно редуковати ризик од периперативне неуролошке компликације или смрти¹⁶². Такође је, у истој студији, публикованој од стране Чатурведија и сарадника, показано да је код пацијената са асимптоматском унилатералном каротидном стенозом индикована изолована миокардна

реваскуларизација јер се каротидном интервенцијом не постиже значајније смањење ризика од неуролошких компликација.

Каротидна реваскуларизација се може разматрати код асимптоматских пацијената мушког пола са билатералном тешком каротидном стенозом или контралатералном оклузијом уколико је тридесетодневни ризик од можданог удара или смрти мањи од 3% а очекивана дужина живота дужа од 5 година. Код пацијената женског пола са асимптоматском каротидном стенозом код којих је очекивана дужина живота мања од 5 година, бенефит од каротидне реваскуларизације остаје недоказан¹⁶².

За сада не постоје докази који би јасно показали да је интервенција у два времена или симултана каротидна ендартеректомија или ендоваскуларна процедура ефикасна у смањењу ризика од периперативне неуролошке компликације код пацијената који захтевају миокардну реваскуларизацију. Обзиром на ову чињеницу, потребан је индивидуални приступ базиран на уској сарадњи стручњака у оквиру мултидисциплинарног тима у коме би активну улогу заузимао и неуролог.

Оваква стратегија се препоручује и код пацијената планираних за перкутану коронарну интервенцију. Стратегија лечења путем комбиноване перкутане каротидне и коронарне интервенције се не препоручује рутински као елективна процедура. Иста се обично разматра у ретким случајевима комбинованог акутног тешког каротидног и коронарног синдрома.

1.14.1.2. Препоруке за каротидну реваскуларизацију

Класа 1

А) Каротидна ендартеректомија или перкутана интервенција се могу извести од стране тима чији резултати у смислу комбиноване инциденце смрти и шлога износе мање од 3% код асимптоматских а мање од 6% код пацијената са претходним церебралним догађајем (ниво доказа А).

Б) Препоручује се индивидуални приступ сваком кандидату за каротидну реваскуларизацију након дискусије са мултидисциплинарним тимом који укључује и неурологе (ниво доказа Ц).

Класа 2А

А) Одабир процедуре, симултане или у два времена, се има одредити на основу локалне експертизе и клиничке слике, уз напомену да је потребно прво усмерити пажњу на територију која је највише погођена симптоматологијом (ниво доказа Ц).

Препоруке за лечење пацијената који су имали мождани удар или транзиторни исхемијски атак унутар последњих шест месеци:

Класа 1

А) Каротидна реваскуларизација се саветује код пацијената са каротидном стенозом од 70-99% (ниво доказа Ц).

Класа 2Б

А) Каротидна реваскуларизација се може разматрати у случају каротидне стенозе од 50-69% имајући у виду специфичне факторе везане за пацијента и клиничку симптоматологију (ниво доказа Ц).

Препоруке за лечење пацијената који се сматрају асимптоматским у последњих шест месеци:

Класа 2Б

А) Каротидна реваскуларизација се може разматрати код пацијената мушког пола са билатералном стенозом од 70-99% или стенозом од 70-99% и контралатералном оклузијом (ниво доказа Ц).

Б) Каротидна реваскуларизација се може разматрати код пацијената мушког пола са стенозом каротидне артерије од 70-99% и претходним ипсилатералним тихим церебралним инфарктом (ниво доказа Ц).

Препоруке за врсту интервенције код пацијената са удруженом каротидном и коронарном болести:

Постоји извештај број пацијената који су кандидати за миокардну реваскуларизацију код којих је потребно урадити било симултану или временски одвојену каротидну реваскуларизацију. За сада не постоје рандомизоване студије у којима се пореде две стратегије лечења пацијената са конкомитантном каротидном и коронарном болести. Обзиром на то, избор процедуре (ендартеректомије или стентирања) мора бити базиран на основу података о коморбидитетима пацијента, анатомији супрааортичних грана, степену хитности миокардне реваскуларизације и локалне експертизе¹⁶³. Искуство и вештина оператора директно утичу на резултате оба модалитета реваскуларизације, нешто израженије код перкутане интервенције. Показано је да ће вишу стопу морталитета имати пацијенти третирани од стране лекара који су на почетку каријере или имају мали волумен интервенција¹⁶⁴.

Ако је перкутана интервенција предвиђена пре миокардне реваскуларизације, неопходна употреба двојне антиагрегационе терапије ће одложити срчану операцију за 4 до 5 недеља¹⁶⁵.

Препоруке за одабир модалитета каротидне реваскуларизације:

Класа 2А

А) Избор каротидне реваскуларизације (ендартеректомија или стентирање) код кандидата за миокардну реваскуларизацију треба бити базиран на подацима о коморбидитетима пацијента, анатомији супрааортичних грана, хитности срчане операције и на основу локалне експертизе (ниво доказа Б).

Класа 1

А) Аспирин се препоручује пре и после каротидне реваскуларизације (ниво доказа А).

Б) Двојна антиагрегациона терапија са аспирином и клопидогрелом се препоручује код пацијената код којих је учињено стентирање каротидне артерије у наредних месец дана а по потреби и даље (ниво доказа Б).

Класа 2А

А) Каротидно стентирање се препоручује код пацијената са:

- а) пострадијационом стенозом или стенозом након каротидне ендартеректомије.
- б) морбидном гојазношћу, неподесном анатомијом врата и парализом ларинкса.
- ц) Стенозом каротидне артерије на више нивоа или са високом стенозом унутрашње каротидне артерије.
- д) тешким коморбидитетима који представљају контраиндикацију за каротидну ендартеректомију.

И поред датих препорука и даље не постоји консензус у научној јавности у вези третмана ове групе пацијената. Ова проблематика је и даље у жижи интересовања научника. У жељи да се пронађе компромис, као што је већ напоменуто у претходном поглављу, предложена је нова терапијска стратегија: симултана (права) хибридна ревакуларизација која подразумева дилатацију каротидне артерије са имплантацијом стента и одмах потом хируршка ревакуларизација срца аортокоронарним премошћавањем. У литератури постоји мали број публикација на ову тему са резултатима обсервационих студија рађених на малом броју пацијената^{166,167} а у току је и клиничка студија SHARP , чији су прелимирани резултати изнесени 2009 године¹⁶⁸. Све ове студије показују да је оваква терапијска стратегија безбедна и ефикасна метода. Кад се говори о овој тактици лечења, потребно је имати на уму да је, вероватно и најважније питање, успостављање медикаментозног протокола којим би се заштитио стент од евентуалне тромбозе и омогућило безбедно извођење кардиохируршке интервенције¹⁶⁶. До сада не постоји ниједна проспективна рандомизована студија која би нам дала одговор на питање које се пред нас поставља: Може ли хибридна интервенција оваквог типа бити одговарајућа алтернатива класичној хирургији?

2. Циљеви истраживања

Комбинована хибридна реваскуларизација, пласирањем стента у каротидну артерију, праћена потом, хируршком реваскуларизацијом срца је ефикасна и безбедна клиничка метода. Њени непосредни и резултати након средњорочног периода праћења су супериорни у односу на симултану хируршку реваскуларизацију каротидном ендартеректомијом и аортокоронарним премошћавањем.

1. Утврдити да ли постоји разлика у стопи интрахоспиталног морталитета код ове две врсте процедура.
2. Утврдити да ли постоји разлика, код ове две врсте процедура, у стопи морталитета у току средњорочног периода праћења.
3. Утврдити да ли постоји разлика у стопи морбидитета (можданог удара и срчаног инфаркта) у периоду до 30 дана.
4. Утврдити да ли постоји разлика у стопи кардиоваскуларног морбидитета (можданог удара и срчаног инфаркта) након средњорочног периода праћења (максимум 3 године) након интервенције.
5. Утврдити да ли постоји разлика у инциденци појаве мањих чинилаца морбидитета у непосредном постоперативном периоду:
 - а) крварења
 - б) инфекција
 - ц) постоперативна ревизија каротиде
 - д) неурокогнитивни поремећај
 - е) потреба за трансфузијом крви и крвних деривата
6. Утврдити да ли постоји повећана потреба за поновном реваскуларизацијом артерија каротидног слива након перкутане интервенције у односу на хируршку ендартеректомију након средњорочног периода праћења
7. Утврдити да ли постоји већа инциденца појаве компликација као последица давања двојне антиагрегационе терапије непосредно након операције срца.
8. Установити адекватан медикаментозни протокол који би обухватио све аспекте антикоагултанте и антиагрегационе терапије.

3.МЕТОДОЛОГИЈА

Тип студије:

Проспективна, рандомизована студија.

Место и период истраживања:

Студија је обављена на Институту за Кардиоваскуларне Болести "Дедиње" у периоду од 2012 до 2015 године.

3.1. Селекција испитаника:

У студију је укључено 60 консекутивних пацијената (по 30 у свакој од две групе испитаника), са комбинованом тешком каротидном и коронарном болешћу којима је кардиохируршки конзилијум, претходно, поставио индикацију за реваскуларизацију срчаног мишића аорткоронарним премошћавањем. Сви пацијенти су позвани, сходно листи чекања, на Институт за Кардиоваскуларне Болести "Дедиње" ради даље дијагностичке евалуације и лечења. У току преоперативне припреме свим болесницима са високим ризиком за екстракранијалну оклузивну артеријску болест, рађено је доплер сонографско испитивање артерија лука аорте.

Индикација за доплер сонографско испитивање артерија лука аорте постављана је код болесника предвиђених за операцију реваскуларизације срчаног мишића старијих од 50 година живота уз барем један од следећих критеријума:

1. шећерна болест
2. шум над каротидном артеријом
3. стеноза главног стабла леве коронарне артерије
4. доказано присуство периферне васкуларне болести
6. анамнестички подаци о неуролошкој симптоматологији
7. Пушење

Код оних пацијената код којих је верификована уни или билатерална стеноза већа од 75%, а у питању су симптоматски или асимптоматски случајеви, кардиохируршки и васкуларни конзилијум је доносио мишљење о неопходности симултане реваскуларизације. У случајевима где је донета конзилијарна одлука о комбинованој интервенцији вршена је рандомизација пацијената (www.dssresearch.com).

3.2. Дефиниција каротидне стенозе:

Атеросклероза обе унутрашње каротидне артерије се испитује од стране лекара задуженог за доплер сонографско испитивање, а који није директно упућен у клинички статус пацијента и налаз коронарне ангиографије. Каротидна артерија је скенирана са опремом коју поседује Институт (HD11 XE, Philips Healthcare, Andover, Massachusetts) са 3-12 MHz линеарним трансдјусером, а по претходно описаном протоколу. Степен тежине атеросклеротске лезије је одређиван као максимални степен редукције дијаметра који је измерен ултразвучном Б-мод техником и добијањем резултата највеће брзине протока у систоли и дијастоли добијене уз помоћ доплер сонографског испитивања. Тежина лезије је одређивана као највећа стеноза нотирана на једној од две артерије. Ултразвучни или доплер налаз је класификован у једну од следећих пет категорија:

1. нормалан налаз (ПСВ-PSV мањи од 125cm-c)
2. лак степен атеросклерозе (ПСВ већи од 125cm-c или стеноза до 50%)
3. средње тешки степен атеросклерозе (ПСВ од 125-230 cm-c или стеноза између 50-70%)
4. тежак степен атеросклерозе (ПСВ већи од 230cm-c или стеноза већа од 70%)
5. субоклузија или оклузија (ПСВ 0 cm-c или стање без протока)

Доказ постојања клинички сигнификантне оклузивне каротидне болести је дефинисан као ПСВ већи од 125 cm-c и више.

Након тога, свим болесницима је урађен мултислајсни скенер (МСЦТ) артерија лука аорте. Овом методом је прецизиран квалитет плака, колатералне циркулације и

интрацеребралног крвотока, и елиминисани су из студије сви болесници код којих није упутно учинити перкутану реваскуларизацију због неповољне анатомије лука аорте, постојања кинкинга каротидне артерије, итд.

3.3. Дијагноза коронарне болести:

Коронарна ангиографија је код свих болесника учињена стандардном техником, трансрадијалним или трансфеморалним приступом сходно преференци ординирајућег лекара и процени стања васкуларног прилаза. Степен тежине коронарне лезије је у свим случајевима процењиван визуелно од стране интервентног кардиолога који је чинио процедуру. Клинички сигнификантна коронарна болест је дефинисана као присуство лезије које резултира сужењем лумена од преко 60% у једној од великих епикардијалних артерија или њиховим гранама. Значајна лезија главног стабла леве коронарне артерије је дефинисана као сужење лумена од преко 50%. Пацијенти су подељени у групе сходно броју артерија захваћених болешћу. То су: група без хемодинамски значајне болести, једносудовна, двосудовна и тросудовна коронарна болест као и сигнификантна болест главног стабла са или без конкомитантних лезија на другим коронарним судовима¹⁶⁹.

3.4. Критеријуми за укључивање у студију

Критеријуми за укључивање у студију су били следећи:

1. тешка тросудовна болест или стеноза главног стабла од минимум 60%.
2. нестабилна ангина пекторис
3. стеноза каротидне артерије већа од 75% уни или билатерално погодна за извођење како перкутане тако и хируршке интервенције
4. постављена индикација за симултану реваскуларизацију од стране васкуларног и кардиохирушког конзилијума

3.5. Критеријуми за искључење из студије:

1. ејекциона фракција мања од 20% или NYHA класа IV
2. потреба за симултаном интервенцијом на срчаним залисцима
3. преоперативно постојање преткоморске фибрилације
4. потреба за хитном интервенцијом

Сви болесници су били у обавези да потпишу пристанак за укључење у студију у складу са протоколом етичког комитета Института.

3.6. Демографски и клинички параметри:

Приликом обраде пацијената били су бележени старост и пол, као и постојање фактора ризика за коронарну и каротидну болест а то су: хипертензија, пушење, повишене вредности холестерола и триглицерида, дијабетес мелитус и породично оптерећење. Болесници су били подвргнути основном клиничком прегледу. Свима је у склопу преоперативне припреме урађен трансторакални ехокардиографски преглед ради искључења потребе за симултаном интервенцијом на срчаним залисцима, и одређивањем других базичних ехокардиографских параметара (ејекциона фракција, абнормалности у регионалној контрактилности). Такође је свима урађен основни неуролошки преглед, да би се искључило постојање акутне неуролошке симптоматологије и одредио степен постојеће.

3.6.1 Преоперативна припрема

Сви болесници су примљени на одељење преоперативне припреме. Рутински доплер сонографски преглед артерија врата је вршен сходно претходно наведеним индикацијама. У случају да је потврђен налаз стенозе од преко 60% уни или билатерално, а преко 70% у случају асимптоматске стенозе, индикација за додатно испитивање у смислу скенер ангиографије је била одређивана од стране васкуларног хирурга. Након извршене дијагностике, пацијент је упућиван на васкуларни и

кардиохируршки конзилијум. Неопходно је било да се налаз оба конзилијума подудари у погледу потребе за симултаном интервенцијом а такође и да се интервентни радиолози сложе да су анатомија васкуларног стабла и квалитет плака код пацијента подесни за перкутану интервенцију, односно да не постоје анатомски неповољна лезија (присуство тешких калцификата), анатомски тип аортног лука или тортуозитет артерија који онемогућава ову интервенцију. На основу препоруке оба конзилијума приступало се рандомизацији. Иста је вршена тако да је узорак израчунат за двострану значајност од 5% и снагу од 90%, коришћењем интернет странице (www.dssresearch.com).

3.7. Каротидна ендартеректомија:

Ова врста интервенције је вршена у склопу истог оперативног захвата, а непосредно пре срчане интервенције у току исте дубоке опште ендотрахеалне анестезије. У случају постојања билатералне лезије, интервенција је била индикована на страни где се налази критична стеноза већег степена или у случају хемисферичне симптоматологије учињена је са супротне стране. Техника реваскуларизације је еверзиона, без употребе интраваскуларног шанта. Уколико се ова техника показала неадекватном, уобичајено је било заменити оболели део артерије вештачком протезом. Оваква промена технике није била разлог за накнадно искључивање из студије. Сама интервенција је вршена након давања 5000 ИЈ (интернационалних јединица) хепарина а пре интервенције пацијенти нису добијали антиагрегациону терапију. Затварање ране је вршено на крају кардиохируршке процедуре.

3.8. Перкутана реваскуларизација каротидне артерије:

Свим пацијентима који су у процесу рандомизације сврстани у групу одређену за хибридную процедуру је дат аспирин у дози од 100мг, минимум два дана пре планиране интервенције. Васкуларни приступ је обезбеђен кроз заједничку бутну артерију користећи ксилокаин (xylocain 2%) у виду инфилтрационе локалне

анестезије. Сама интервенција је вршена на следећи начин: Након давања 5000 ИЈ хепарина прво би била урађена предилатација балоном, након чега би следило стентирање. Након пласирања стента, вршена је завршна дилатација балоном. Након извршене постдилатације, вршена је ангиографска провера и успешним резултатом се сматрало постојање резидуалне стенозе мање од 20%. Након тога, болесници су пребацивани на одељење преоперативне припреме. Одмах по пријему, је мерен АЦТ (АСТ- активирано време коагулације) и започињана континуирана интравенска инфузија хепарина. Доза је одређивана на основу измерене вредности АЦТ-а с тим да је циљна вредност износила приближно 200 секунди.

Критеријуми за прекид студије су били, интраоперативни развој неуролошког дефицита (РИНД, ЦВИ) и незадовољавајући резултат дилатације. У случају појаве транзиторног исхемијског напада, миокардна реваскуларизација је одлагана за месец дана али то није представљало разлог за прекид студије.

3.9. Кардиохируршка интервенција:

Ова интервенција је у првом случају рађена у току исте опште ендотрахеалне анестезије, а у другом, у току истог дана, без одлагања, а када то услови дозволе. Коришћен је приступ кроз медијалну стернотомију код свих пацијената. Што се избора графтова тиче у питању су били унутрашња торакална артерија, лева радијална артерија и венски графтови порекла велике сафенске вене. Операција је рађена у условима опште хепаринизације (АЦТ већи од 480 секунди) уз помоћ екстракорпоралне циркулације, уз умерену хипотермију и уз примену кристалоидне или крвне кардиоплегије. Након завршетка интервенције и одвајања од машине срце-плућа, вршена је комплетна реверзија хепарина протаминском инфузијом уз давање антифибринолитика. Након затварања грудног коша у првој групи пацијената је затварана рана на врату. Болесник је затим пребачен на одељење интензивне неге.

3.10. Непосредни постоперативни ток:

Код свих болесника је одмах по пријему урађен 12-канални електрокардиограм (ЕКГ) и праћени су следећи параметри: пулс, артеријски крвни притисак, централни венски притисак, функција бубрега и дренажа из медијастинума и ране на врату (у случају хируршке каротидне реваскуларизације).

Након буђења пацијента и одвајања од апарата за дисање, или најкасније првог постоперативног дана вршен је редован преглед кардиолога и кардиохирурга а уколико постоји потреба, и неуролошки преглед. Уколико је постављена сумња на постојање неуролошке компликације, индикован је скенер централног нервног система, да би се искључила или потврдила дијагноза и дале терапијске смернице.

За дијагнозу периоперативног инфаркта миокарда потребно је било испуњење два од три следећа критеријума: 1. Промена ЕКГ-а 2. Пораст кардиоспецифичних ензима (тропонин, ЦК-МБ) 3. Ехокардиографски потврђен пад ејекционе фракције.

Другог постоперативног дана, пацијенти су бивали пребачени на одељење полуинтензивне неге, уколико су били хемодинамски и респираторно стабилни, без инотропне потпоре или знакова неуролошког дефицита. Дренови су извађени када дренажа постане мања од 50 мл за последња три сата. Болесници су пуштани кући најраније седмог постоперативног дана, а када клинички параметри и опште стање пацијента то дозволе. Контролни неуролошки преглед као и ехо преглед срца и рентген грудног коша су били рутински рађени код свих пацијената.

3.11. Протокол антикоагулантне и антиагрегационе терапије:

1. Симултана хируршка реваскуларизација

Пацијенти су били без антиагрегационе терапије аспирином најмање пет дана пре интервенције, а према протоколу Института који важи за све елективне коронарне пацијенте. У току преоперативне припреме сви су били на терапији нискомолекуларним хепарином који је дозиран на основу телесне тежине пацијента. Током операције је давана једна доза антифибринолитика и то искључиво,

транексамичне киселине, док је дезмопресин коришћен само у случају ексцесивне дренаже а уколико је функција тромбоцита била снижена. Трансфузија крвних деривата је давана у случају потребе а када контролни ниво хемоглобина падне испод 8 гм-дл. Првог постоперативног дана у терапију је увођен аспирин у дози од 100мг и профилатичка доза нискомолекуларног хепарина.

2. Хибридна интервенција:

Сви пацијенти су добили 100мг аспирина на дан, минимум два дана пре интервенције. Непосредно пре перкутане интервенције даван је хепарин у дози од 1мг по килограму телесне тежине. Након интервенције болесници су враћени на одељење преоперативне припреме где је одмах по доласку започета инфузија хепарина уз циљни АЦТ (АСТ) већи од 200 секунди или је болесник одмах увођен у операциону салу где се пре успостављања екстракорпоралног крвотока даје хепарин у дози од 2мг на кг телесне масе.

Након интервенције вршена је потпуна неутрализација протамином а до враћања АЦТ на почетну вредност. 6-8 сати након операције, уколико је дренажа 50мл на сат за последња три консекутивна сата, давано је 300мг клопидогрела кроз назогастричну сонду или на уста, ако је претходно извршено одвајање од апарата за вештачко дисање. У случају повећане дренаже и то више од 100мл на сат за три консекутивна сата или више од 500мл за шест сати, било је индиковано дати Дезмопресин (ДДАВП-DDAVP) у виду једнократне интравенске инфузије. Давање паковања тромбоцита је било индиковано у случају ексцесивне дренаже веће од 500мл за три сата или 800мл за шест сати, а уколико се на додатном испитивању функције тромбоцита покаже њихова значајно смањена агрегабилност. Давање клопидогрела је одлагано све док нису испуњени претходно наведени услови.

Реинтервенција је била индикована у случају да је губитак крви већи од 300мл на сат за узастопна три сата, а након надокнаде потребних крвних елемената или у случају појаве клиничких знакова који би указивали на перикардну тампонаду. Аспирин је дат свим пацијентима прво јутро након операције у дози од 100мг и то заједно са дозом одржавања клопидогрела од 75мг на дан.

Катетер из препоне је вађен првог постоперативног дана. Остатак третмана је био истоветан са оним који је примењен код пацијената оперисаних класичном хируршком техником, уз напомену да се двојна антиагрегациона терапија укида након месец дана након чега болесници остају само са 100мг аспирина на дан.

Терапија:

Сви болесници су након операције били на медикаментозној терапији према дискреционом праву ординирајућег лекара, а у складу са препорукама Америчког и Европског удружења кардиолога.

Праћење пацијената:

Сви болесници су били праћени минимум месец дана па до максимум три године од интервенције. Сви су били контактирани телефоном и према претходно успостављеном упитнику тестирани. Циљна питања су се односила на појаву укупног, неуролошког и кардијалног морбидитета и морталитета.

Статистичка Анализа

Нумеричка континуирана обележја са нормалном дистрибуцијом скупа података описана су аритметичком средином као мером централне тенденције и стандардном девијацијом као мером варијабилитета. Нумеричка континуирана обележја која нису сагласна са нормалном дистрибуцијом описана су медијаном и инерквartilним распоном. Категоријска или атрибутивна обележја приказана су фреквенцијом. За графичко приказивање фреквенција по категоријама атрибутивних обележја, коришћен је стубичасти дијаграм. Од метода инференцијалне статистике, за испитивање разлика између третмана у континуираним нумеричким обележјима, коришћен је Студент т-тест за независне узорке. Анализа разлика између третмана у учесталости по категоријама атрибутивних обележја обављена је Хи квадрат тестом или тестом тачне вероватноће. За процену преживљавања коришћен је Каплан-Мајеров метод, а статистичка значајност пропорције преживљавања између третмана процењена је Лог-Ранк или Мантел-Кокс (Mantel-Cox) методом. Најнижи прихваћени ниво статистичке значајности износио је 0.05. Статистичка обрада података урађена је у статистичком пакету за социјална истраживања SPSS верзија 20 (Чикаго, Илиноис).

4. Резултати

4.1. Преоперативне Карактеристике пацијената

Овом проспективном рандомизованом студијом обухваћено је укупно 60 пацијената са тешком комбинованом каротидном и коронарном болести

4.1.1. Преоперативна обележја пацијената

Од стандардних преоперативних карактеристика а када су у питању нумеричка обележја посматрани су старост пацијената, просечна вредност ЕУРО скорa II и ејекционе фракције.

Просечна старост болесника у обе испитиване групе је била 65 година за хибридную и 66 година за групу оперисану класичном операцијом. Није нађена статистички значајна разлика међу групама (ДФ 58, $p=0.796$, X сред за диф 0.467, СЕ 1.801 за интервал поверења од 95% од -3.138 до 4.071).

Табела 1. Приказ статистичке анализе за нумеричка обележја по групама

	Групе	Н	\bar{x}	СД	СЕ
Старост (године)	КЕА	30	66.07	6.878	1.256
	КАС	30	65.60	7.069	1.291
ЕУРО скор II	КЕА	30	3.3190	2.15394	.39325
	КАС	30	2.5130	1.48169	.27052
ЕФ (%)	КЕА	30	41.67	11.244	2.053
	КАС	30	45.33	11.059	2.019

Вредности ЕУРО скорa 2 су биле ниске те се закључује да је у питању група болесника са ниским периоперативним ризиком. Није било статистички значајне разлике међу групама (ДФ 58, $p=0.097$, X сред за диф 0.80600, СЕ 0.47731, за интервал поверења од 95% од -.14945 до 1.76145).

Када говоримо о очуваности снаге срчаног мишића, забележена вредност за обе групе је ниска. У питању је снижење ејекционе фракције од око 40%. Обзиром да су у питању коронарни пацијенти, то снижење је или последица инфаркта миокарда или присуство већих зона исхемичног срчаног мишића у стању хибернације. Просечне вредности ејекционе фракције се нису статистички значајно разликовале између група (дф 58, $p=0.208$, X сред за диф -3.667 , СЕ 2.879, за интервал поверења од 95% од -9.430 до 2.097).

Прикази и анализе по осталим обележјима

4.1.2. Пол

У хируршкој групи пацијената доминирао је мушки пол (70%) док је мањи број испитаника рандомизованих у ову групу био женског пола (30%). У хибридној групи незнатно мањи број испитаника је био мушког пола (63.3%) док је проценат жена износио (36.6%).

Табела 2. Дистрибуција пола по групама

		третман		Укупно
		КЕА	КАС	
Пол	мушкарци	21	19	40
	жене	9	11	20
Укупно		30	30	60

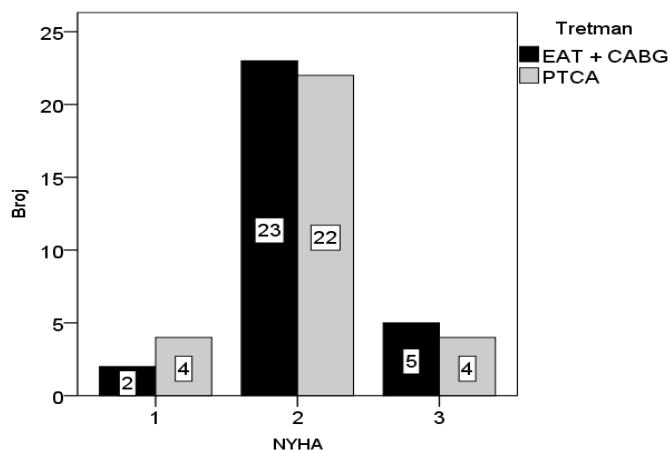
Не постоји статистички значајна разлика између група по дистрибуцији пола ($p=0.392$).

4.1.3. NYHA класификација

Највећи број испитиваних пацијената из обе групе је припадао другој групи по NYHA класификацији. У хируршкој групи 76.66% пацијената је припадало овој

групи док је у хибридној групи тај проценат износио 73.33%. Само мали број пацијената (16.66% за хируршку групу и 13.33% за хибридну групу) је припадао групи оних са тешком симптоматологијом.

Дијаграм 1. Дистрибуција пацијената по NYHA – New York Heart classification (1-4) класификацији



Не постоји статистички значајна разлика између две групе по NYHA класификацији ($\chi^2=0.800$; дф=2; $p=0.670$).

4.2. Фактори Ризика за кардиоваскуларне болести

4.2.1. Повишен Крвни Притисак

Повишени крвни притисак представља један од најчешће евидентираних фактора ризика у испитиваној популацији пацијената у овој студији. Само један пацијент из хибридне групе је навео податак о нормалним вредностима крвног притиска приликом мерења (3.33%).

Табела 3. Дистрибуција пацијената по категорији-Повишен Крвни Притисак

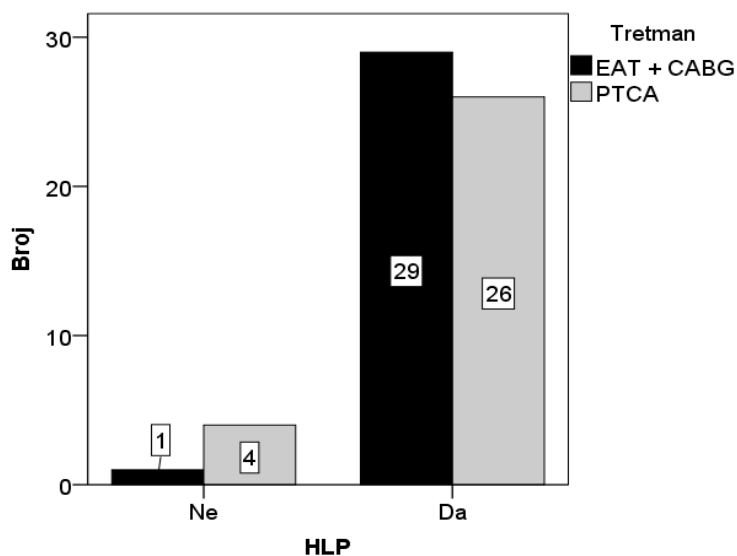
		Третман		Укупно
		КЕА	КАС	
ХТА	Не	0	1	1
	Да	30	29	59
Укупно		30	30	60

Није нађена статистички значајна разлика између група по дистрибуцији пацијената са преоперативно верификованом хипертензијом ($p=1.00$).

4.2.2. Хиперлипопротеинемија

Високе вредности липида у крви су присутне у високом проценту испитиваних. У хируршкој групи тај проценат износи 96.66% а у хибридној групи 86.66%. Већина пацијената је на терапији антилипемичним лековима.

Дијаграм 2. Дистрибуција пацијената по категорији Хиперлипопротеинемија (ХЛП)

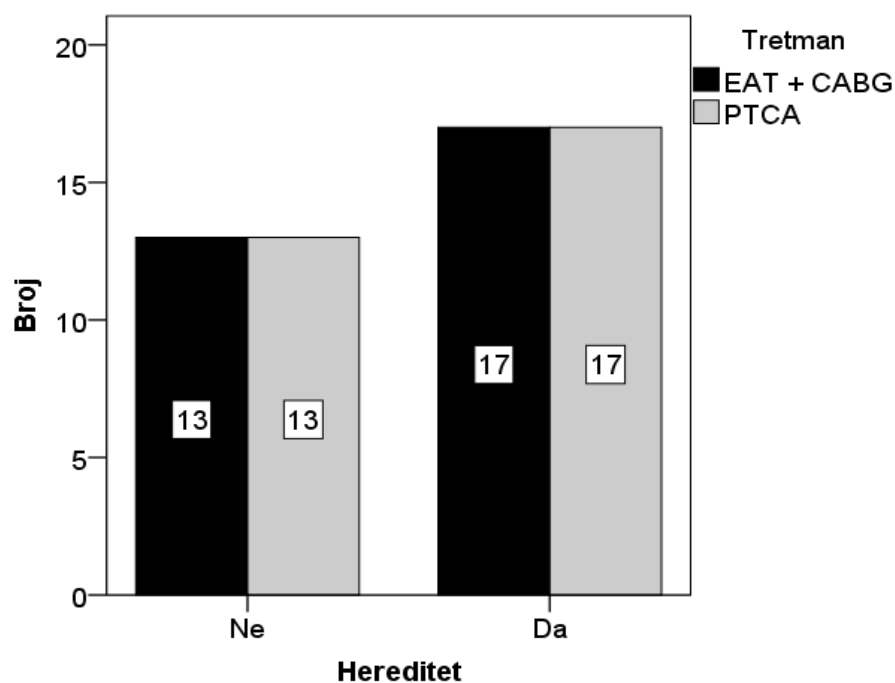


Испитивањем није пронађена статистички значајна разлика по дистрибуцији пацијената са преоперативно верификованим поремећајем метаболизма масти ($p=0.177$).

4.2.3. Хередитет

Анамнестички подаци које су пацијенти давали током студије о присуству значајне атеросклеротске болести на нивоу каротидних и коронарних крвних судова су потврдили да је хередитет један од значајних фактора ризика за кардиоваскуларне болести. У обе испитиване групе 56.66% пацијената је дало позитивне анамнестичке податке о хередитету.

Дијаграм 3. Дистрибуција пацијената по категорији –Хередитет

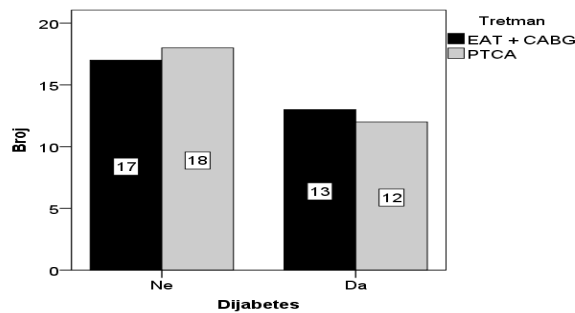


Не постоји статистички значајна разлика између група по дистрибуцији пацијената који су изнели анамнестичке податке о наследној оптерећености ($\chi^2=0.000$; $df=1$; $p=1.000$).

4.2.4. Шећерна болест

Испитивањем пацијената дошло се до податка да је дистрибуција учесталости шећерне болести равномерна у обе групе испитаника (43.33% за хируршку групу и 40.0% за хибридну групу). Овај проценат говори о високој учесталости шећерне болести у популацији пацијената кандидата за коронарну операцију.

Дијаграм 4. Дистрибуција пацијената по категорији -Дијабетес



Није нађена статистички значајна разлика у дистрибуцији пацијената са шећерном болести ($\chi^2=0.069$; $df=1$; $p=0.793$).

4.3. Коморбидитети

4.3.1. Периферна артеријска болест

Атеросклероза је генерализована болест. Инциденца учесталости појаве периферне артеријске болести код пацијената испитиваних у оквиру ове студије је износила 9 (30%) за хируршку групу и 7 (23.33%) за хибридну групу. Овај податак говори о томе, колико је комплексна и тешка за лечење ова група пацијената.

Табела 4. Дистрибуција пацијената по категорији -Периферна артеријска болест

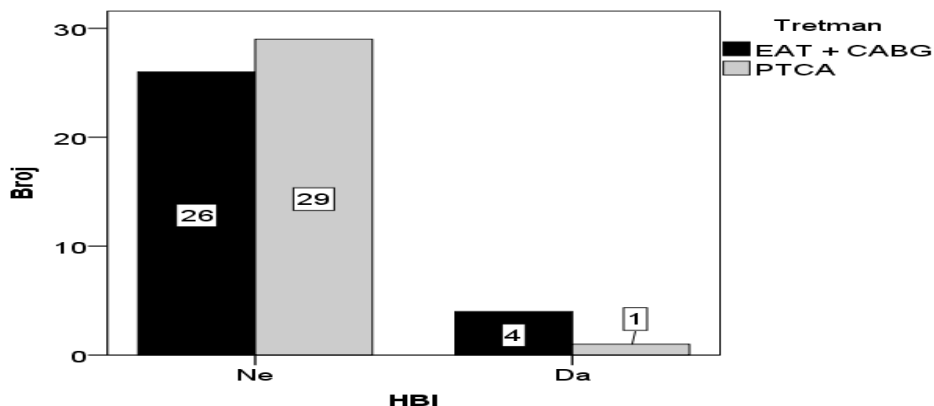
		Група		Укупно
		КЕА	КАС	
Периферна болест	Не	21	23	44
	Да	9	7	16
Укупно		30	30	60

Испитивањем није нађена статистички значајна разлика између група у дистрибуцији пацијената са периферном васкуларном ($p=0.386$).

4.3.2. Хронична бубрежна инсуфицијенција

Коронарне интервенције уз помоћ екстракорпоралног крвотока су високо ризичне за пацијенте који преоперативно имају знаке оштећења бубрежног паренхима. Посебно је ризично и давање контраста током перкутаних интервенција јер то може погоршати већ оштећену бубрежну функцију. Код малог броја пацијената је нађено хронично оштећење бубрежне функције (13.33% за хируршку групу и 3.33% за хибридну групу).

Дијаграм 5. Дистрибуција пацијената по категорији -Хронична Бубрежна Инсуфицијенција (ХБИ)

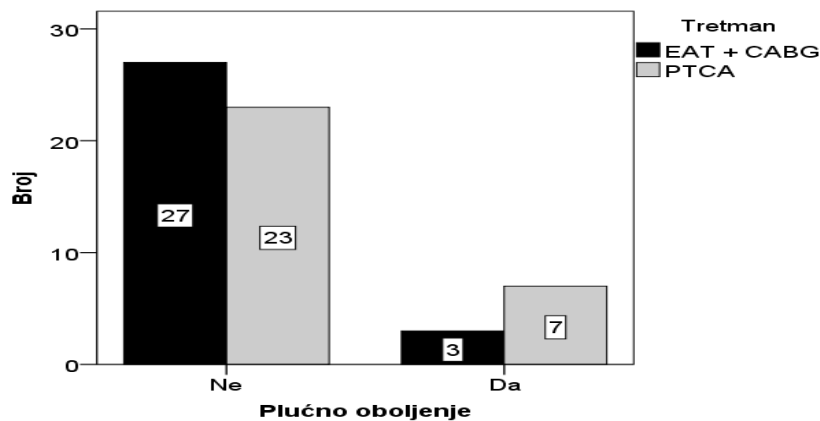


Није нађена статистички значајна разлика у дистрибуцији пацијената са преоперативно верификованом бубрежном слабости, тј. Сnižеним клиренсом креатинина и повећаним вредностима бубрежних ретената. ($p=0.177$).

4.3.3. Плућно обољење

Уколико се код пацијената у току преоперативне припреме утврди постојање значајног степена оштећења плућне функције, исти се подвргава посебној пулмолошкој припреми бронходилататорима. У већини случајева је у питању обструктивни тип поремећаја. Инциденца појаве значајног плућног обољења је релативно ниска у обе групе пацијената (10% за хируршку групу и 23.3% за хибридную групу).

Дијаграм 6. Дистрибуција пацијената по категорији -Плућно Обољење



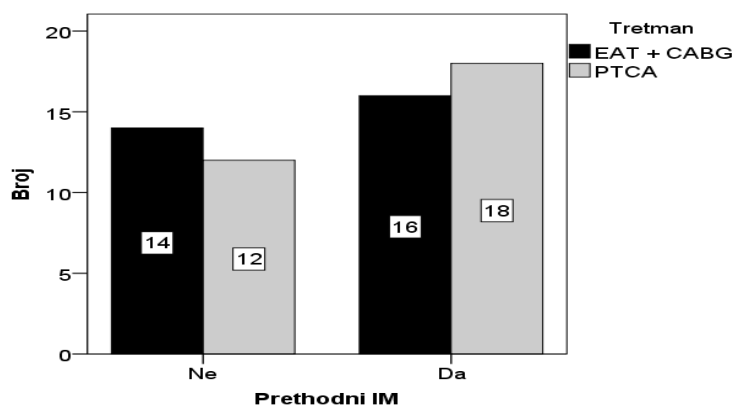
Не постоји статистички значајна разлика између група по дистрибуцији пацијената са неком врстом хроничне плућне болести- опструкције или рестрикције ($p=0.149$).

4.4. Преоперативни коронарни статус

4.4.1. Претходни инфаркт миокарда

Инфаркт миокарда представља водећи узрок смрти у републици Србији у 2015. години. У испитиваној популацији пацијената постоји висока инциденца оштећења миокарда. У хируршкој групи, инфаркт миокарда је претрпело 16 (53.33%) а у хибридној групи 18 (60%) пацијената. Овај податак поткрепљује и чињеница да је просечна ејекциона фракција код већине пацијената значајно снижена.

Дијаграм 7. Дистрибуција пацијената по категорији -Претходни инфаркт Миокарда



Више од 50% пацијената у обе испитиване групе је преоперативно претрпело инфаркт миокарда. Упоређењем резултата између група, није нађена статистички значајна разлика по дистрибуцији ових пацијената ($\chi^2=0.271$; дф=1; $p=0.602$).

4.4.2. Број претходних инфаркта миокарда

Код већине пацијената је анамнестички и на основу ЕКГ-а утврђено да је значајна стеноза и или оклузија коронарног крвног суда довела до оштећења само једне регије срчаног мишића. Известан број пацијената је претрпео два срчана удара (13.33% у хируршкој групи и 3.33% у хибридној групи).

Табела 5. Дистрибуција пацијената по категорији -Број претходних инфаркта миокарда

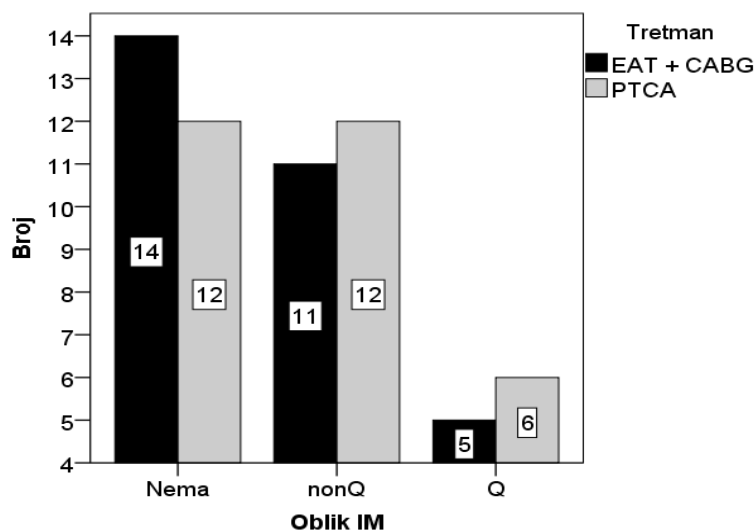
		Група		Укупно
		КЕА	КАС	
Број претходних ИМ	0	14	12	26
	1	12	17	29
	2	4	1	5
Укупно		30	30	60

У групи испитиваних, пет пацијената је претрпело два инфаркта миокарда док је код двадесет девет пацијената забележен један исхемијски коронарни догађај. Није нађена статистички значајна разлика између група по дистрибуцији ових пацијената ($\chi^2=2.816$; $df=2$; $p=0.245$).

4.4.3. Врста прележаног инфаркта миокарда

Мањи број пацијената је преоперативно претрпео трансмурално оштећење срчаног мишића док је већина имала анамнестичке податке о мањем срчаном удару. У хируршкој групи је забележено 11 (36.66%) а у хибридној групи 12 (40%) случајева мањег срчаног удара који није утицао значајније на контрактилност срца (non Q). Већи срчани удар праћен променама у ЕКГ-у и значајним смањењем срчане снаге имало је 5 (16.66%) у хируршкој групи и 6 (20%) у хибридној групи испитаника.

Дијаграм 8. Дистрибуција пацијената по категорији - врста инфаркта миокарда

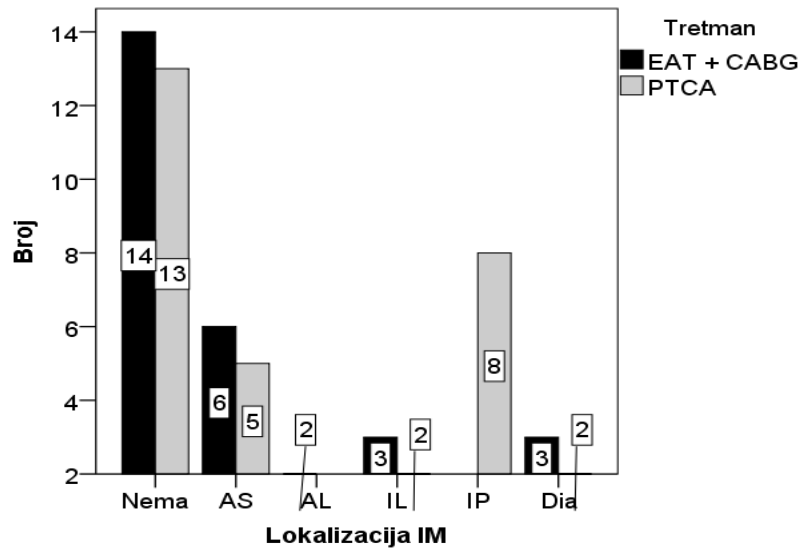


Испитивањем, није нађена статистички значајна разлика у дистрибуцији ових пацијената. ($\chi^2=0.288$; дф=2; $p=0.866$).

4.4.4. Локализација инфаркта миокарда

Када је у питању локализација инфаркта миокарда, примећено је да се у хибридној групи ексклузивно код 8 (26.66%) пацијената забележен инферопостериорни инфаркт миокарда. Дистрибуција других локализација је била подједнака међу групама.

Дијаграм 9. Дистрибуција пацијената по категорији-локализација инфаркта миокарда



Није нађена статистички значајна разлика између групи по дистрибуцији пацијената са различито локализованим инфарктом миокарда ($\chi^2=10.471$; дф=5; $p=0.063$).

4.4.5. Облик ангине пекторис

Овом студијом су били обухваћени само елективни пацијенти, односно, искључиво они који нису захтевали хитну каротидну или коронарну реваскуларизацију. Нестабилна ангина пекторис је сабележена у високом проценту у испитиваној популацији (43.33% у хируршкој групи и 36.66% у хибридној групи). Присуство нестабилне ангине и или тешког налаза на коронарним крвним судовима уз високо значајну каротидну стенозу је представљало индикацију за симултану реваскуларизацију код пацијената обухваћеним овом студијом.

Табела 6. Дистрибуција пацијената по категорији-облик ангине пекторис

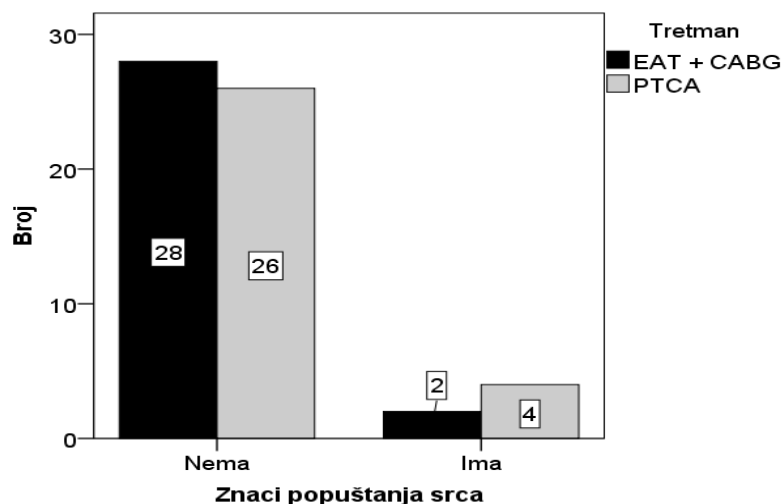
		Група		Укупно
		КЕА	КАС	
Облик ангине	стабилна	17	19	36
	нестабилна	13	11	24
Укупно		30	30	60

Више од половине пацијената је анамнестички дало податке да пати од стабилне ангине пекторис, односно, да осећа типичне болове само при напору. Анализом ових података, није нађена статистички значајна разлика у дистрибуцији пацијената по групама ($\chi^2=1.502$; дф=2; $p=0.472$).

4.4.6. Симптоми попуштања срца

Мали број пацијената је дао податак о симптомима који би указивали на срчано попуштање. Обзиром да је један од фактора за избацивање из студије био да је ејекциона фракција мања од 20% и симптоми који су сврстани у NYHA класификацију IV, онда је овакав податак и био очекиван. Дистрибуција пацијената са овом симптоматологијом је била слична у обе испитиване групе (6.66% у хируршкој групи и 13.33% у хибридној групи).

Дијаграм 10. Дистрибуција пацијената по категорији-присуство симптома попуштања срчаног мишића

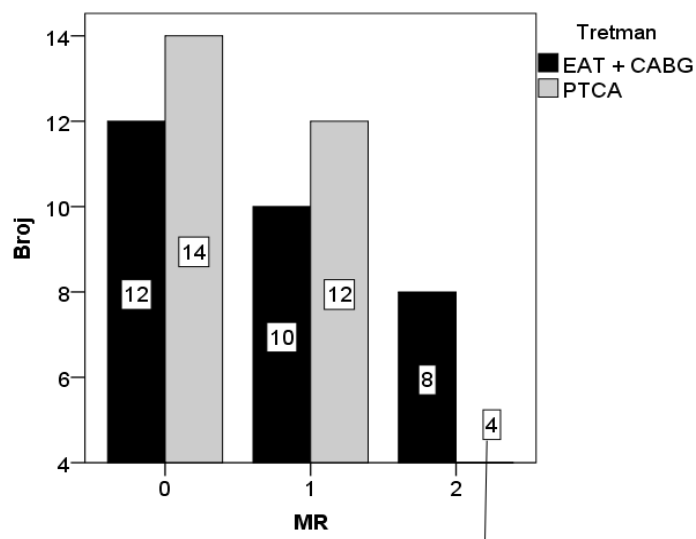


Иако је број пацијената са знацима срчаног попуштања двоструко већи у хибридној групи пацијената, анализом није нађена статистички значајна разлика између група ($p=0.335$).

4.4.7. Иسخемијска митрална регургитација

Иسخемијска митрална регургитација представља једну од најчешћих механичких компликација инфаркта миокарда. Овом студијом су били обухваћени само болесници код којих се није развила регургитација већег степена а која би захтевала симултану интервенцију на залиску. Више од половине испитиваних је имало благу или средње изражену регургитацију преко митралног залиска.

Дијаграм 11. Дистрибуција пацијената по категорији -Присуство митралне регургитације (MR)

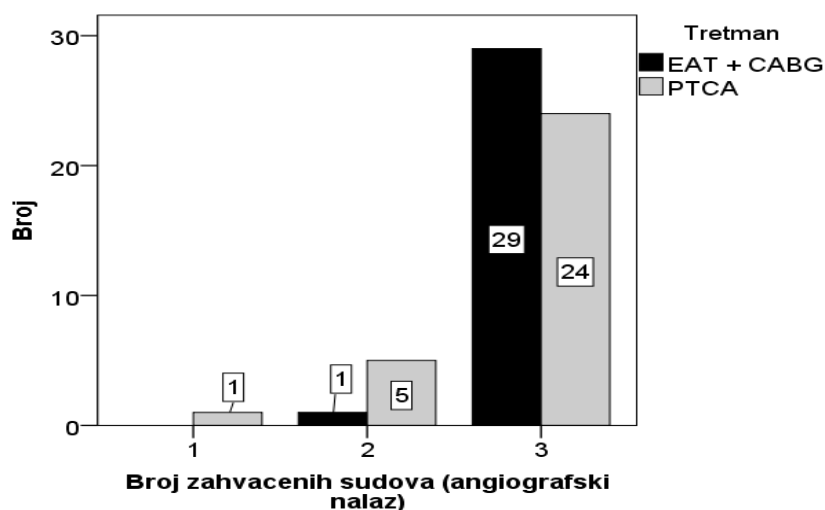


Анализом добијених резултата није нађена статистички сигнификантна разлика у дистрибуцији ових пацијената по групама ($\chi^2=1.669$; $df=2$; $p=0.434$).

4.4.8. Број сигнификантно стенозираних коронарних крвних судова

Код највећег броја пацијената је на коронарографији верификована тросудовна коронарна болест. Код 1 (3.33%) пацијената у хируршкој групи и код 5 (16.66%) пацијената у хибридној групи у питању је била двосудовна коронарна болест. Присуство оваквог налаза је подједнако дистрибуирано међу групама.

Дијаграм 12. Дистрибуција пацијената по категорији-број сигнификантно стенозираних коронарних крвних судова верификованих ангиографијом



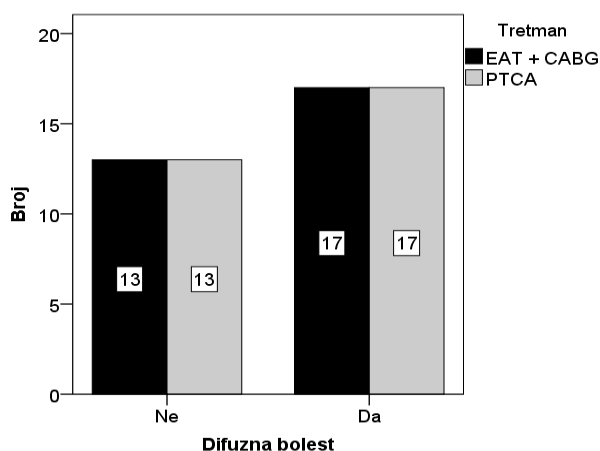
Не постоји статистички значајна разлика у дистрибуцији пацијената међу групама у односу на број болешћу захваћених коронарних крвних судова. ($\chi^2=4.138$; дф=2; $p=0.126$).

4.4.9. Дифузна коронарна болест

Дифузна дистална коронарна болест је све присутнија у популацији пацијената који долазе на операцију аорто-коронарног премошћавања. Такви пацијенти носе висок SYNTAX скор и нису подесни за перкутану балон дилатацију. Уз све већи број дијабетичара и старијих пацијената овакав налаз је очекиван. Они представљају пацијенте повишеног периоперативног ризика.

Код 17 (56.66%) болесника у обе групе је утврђено да имају екстензиван дифузни тип коронарне болести.

Дијаграм 13. Дистрибуција пацијената по групама по категорији- ангиографски верификовано постојање дифузне дисталне коронарне болести

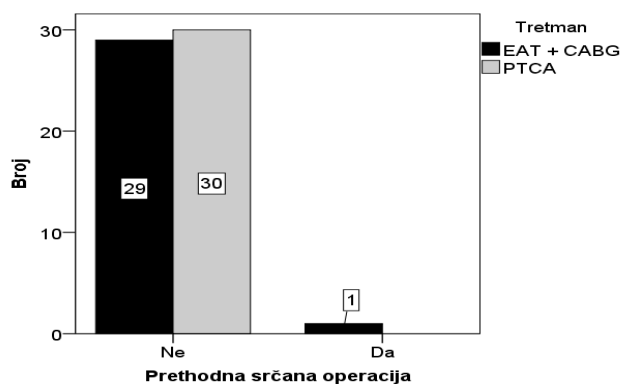


Анализом није утврђено постојања статистички значајне разлике међу групама по питању присуства пацијената са дифузном дисталном коронарном болести. ($\chi^2=0.000$; дф=1; $p=1.000$).

4.4.10. Реоперација срца

Број пацијената у студији који су предвиђени за реоперацију срца због узнапредовале коронарне болести и оклузије аортокоронарних графтова је врло низак. Један болесник (3.33%) је оперисан дванаест година раније, када је учињена операција реваскуларизације срца троструким аутовенским графтовима. Контролна коронарографија је показала оклузију сва три графта и постојање тешке дифузне коронарне болести. Овај болесника је рандомизован у хируршку групу.

Дијаграм 14. Дистрибуција пацијената по категорији- реоперација аортокоронарног бајпаса због оклузије графтова

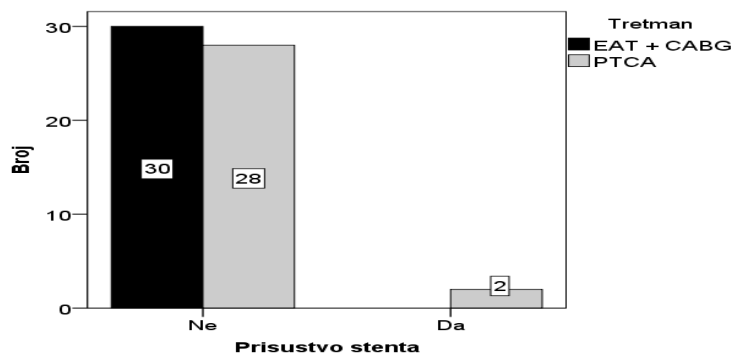


Не постоји статистички значајна разлика између група по овој варијабли. ($p=1.000$).

4.4.11. Присуство стента у коронарној циркулацији

У последњој деценији се у нашој земљи све више развија третман примарног стентирања ради ургентног лечења акутног инфаркта миокарда. Све више пацијената, кандидата за аортокоронарно премосћавање, има претходно уграђен један, два и више стентова. Реваскуларизација ових крвних судова је ризична из разлога, што је потребно поставити графт на дистални део крвног суда, често јако промењен, малог дијаметра те је могућност ране оклузије графтова велики.

Дијаграм 15. Дистрибуција пацијената по категорији- присуство стента у коронарном крвном суду



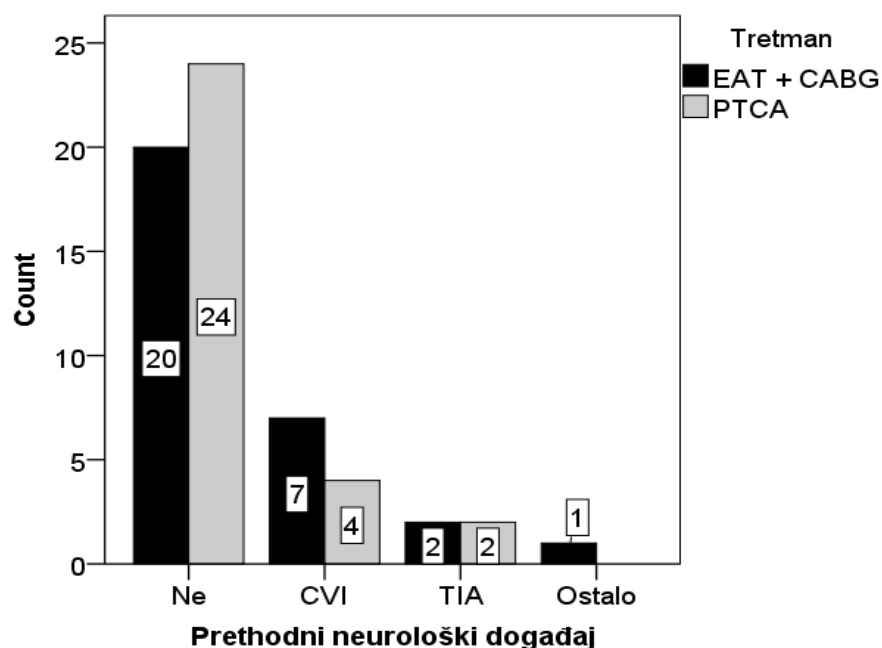
У испитиваној групи два пацијента су претходно била подвргнута перкутаној реваскуларизацији. Анализом резултата није нађена статистички значајна разлика међу групама ($p=0.492$).

4.5. Преоперативни Неуролошки Статус

4.5.1. Неуролошки симптоми

Већина пацијената захваћеним овом студијом је била преоперативно без неуролошких симптома. И поред ове чињенице, због сигнификантне тесне каротидне стенозе они су од стране васкуларног конзилијума, индиковани за симултану интервенцију. Рандомизацијом, 7 пацијената (23.33%) који су прележали мождани удар, је припало групи третираној хируршком интервенцијом а 4 (13.33%) групи третираној хибридном процедуром. По два пацијента (6.66%) у обе групе су имала анамнестичке податке о транзиторном исхемијском удару.

Дијаграм 16. Дистрибуција пацијената по категорији- постојање преоперативне неуролошке симптоматологије

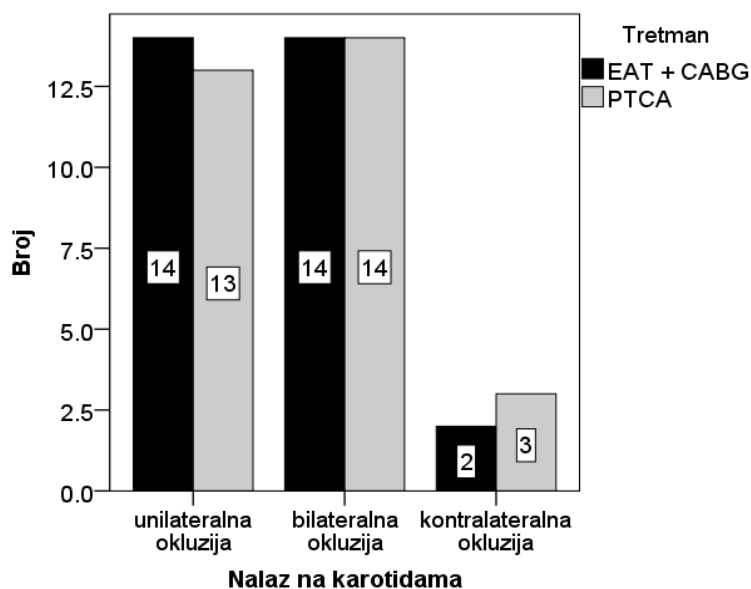


Дистрибуција ових пацијената по групама је била подједнака. Нешто већи број пацијената са претходним можданим ударом је рандомизацијом припао групи оперисаних класичном техником. Није нађена статистички значајна разлика између група ($\chi^2=2.182$; $df=3$; $p=0.536$).

4.5.2. Екстензивност каротидне болести

Код нешто мање од половине пацијената је доплер сонографским прегледом утврђено постојање унилатералне каротидне болести. У ту групу спадају и пацијенти који на контралатералној страни имају стенозу до 60% а која у том тренутку није захтевала интервенцију. У случају постојања билатералне стенозе, евидентирано је присуство значајне каротидне стенозе обострано а за примарну интервенцију је изабрана страна која има критичну стенозу или она која је симптоматична.

Дијаграм 17. Дистрибуција пацијената по категорији- екстензивност каротидне болести



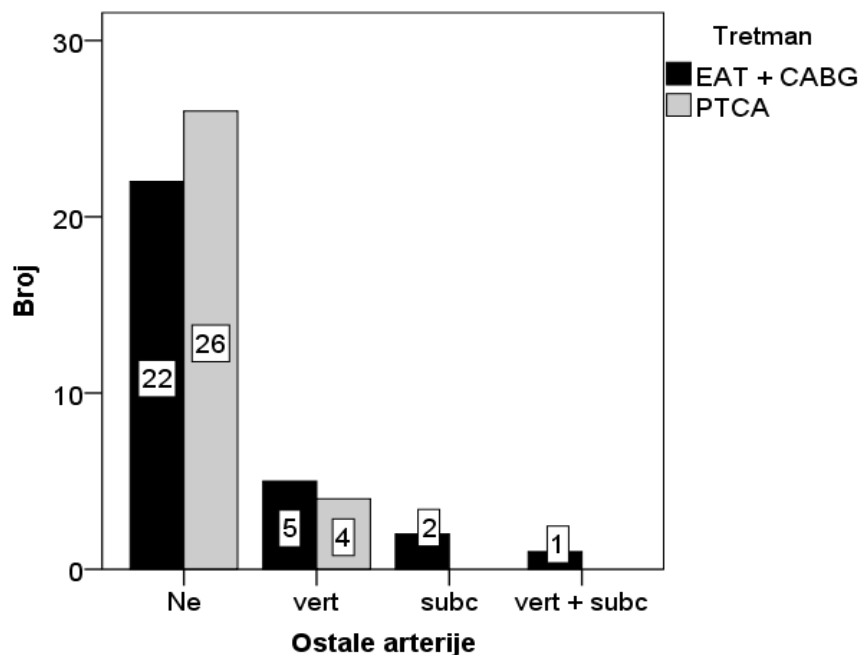
Интервенција на другој страни је одложена за минимум месец дана, а по опоравку пацијента од симултане интервенције. Болесници са конралатералном оклузијом представљају ризичну групацију пацијената. Ризик од периперативног неуролошког догађаја је код ових болесника повишен.

Анализом резултата, није нађена статистички значајна разлика у дистрибуцији ових пацијената по групама. ($\chi^2=2.237$; дф=2; $p=0.888$).

4.5.3. Присуство болести на супраортичним гранама

Од укупног броја пацијената код тринаест је доплер сонографским прегледом нађена сигнификантна болест других супраортичних грана. Код једног пацијента је истовремено са пласирањем стента у каротидну артерију, рађена и балон дилатација леве поткључне артерије а да би се омогућило коришћење леве унутрашње грудне артерије у реваскуларизацији срца.

Дијаграм 18. Дистрибуција пацијената по категорији- присуство сигнификантне атеросклеротске болести на другим артеријама-супрааортичним гранама



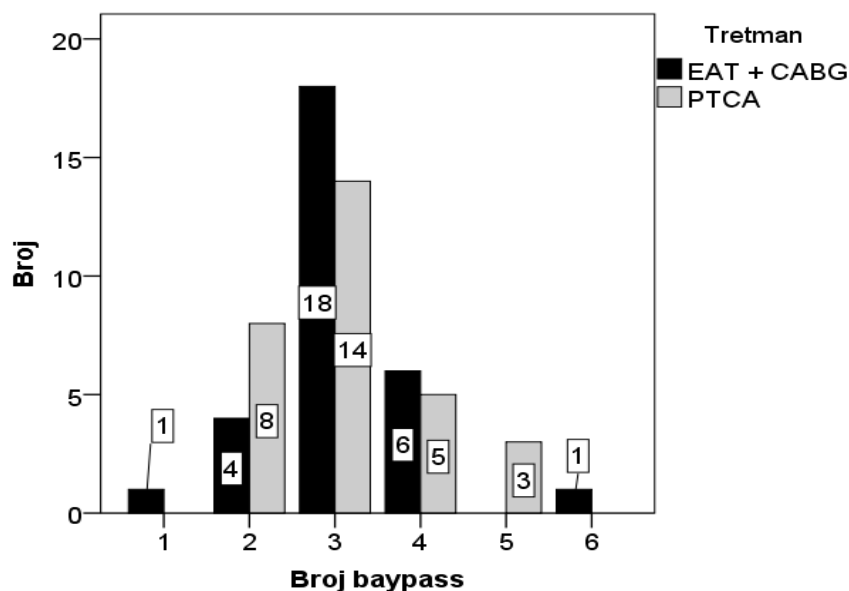
Дистрибуција ових пацијената по групама је била приближна те анализом, није нађена статистички значајна разлика ($\chi^2=3.444$; дф=3; $p=0.328$).

4.6. Кардиохируршка интервенција

4.6.1. Број коронарних графтова

Како што је већ наговештено, највећи број пацијената је оперисан због присуства сигнификантне тешке тросудовне коронарне болести. Један број пацијената је имао и или сигнификантну стенозу главног стабла леве коронарне артерије. А код извесног броја испитиваних је урађен и мањи број графтова од планираног, због лошег интраоперативног налаза и малих, тешко измењених коронарних артерија.

Дијаграм 19. Дистрибуција пацијената по категорији -број урађених бајпас-ева

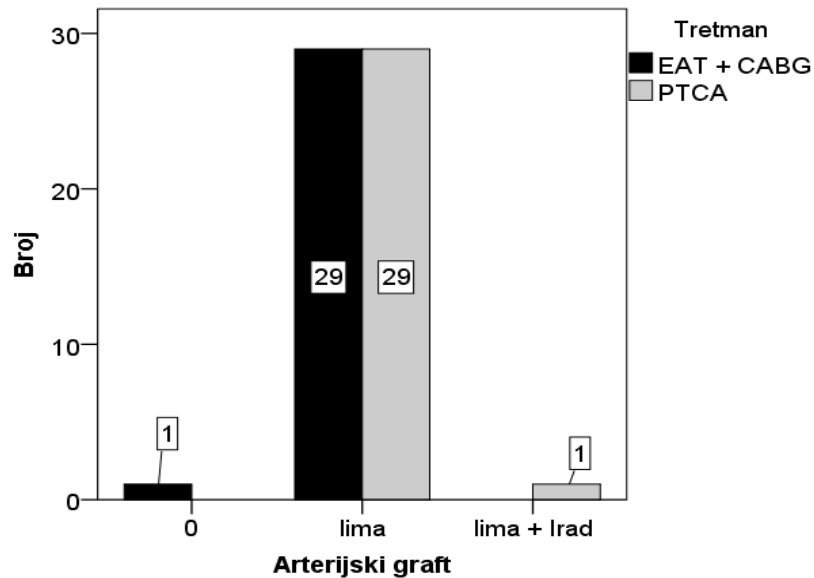


Код укупно 18 (60%) пацијената у хируршкој групи и 14 (46.66%) у хибридној групи урашен је троструки аортокоронарни бајпас. Код једног пацијента у хируршкој групи учешен је шестоструки а код 3 пацијента у хибридној групи четвороструки бајпас. Анализом резултата није нађена статистички значајна разлика између група по основу броја урађених бајпасева ($\chi^2=6.924$; дф=5; $p=0.226$).

4.6.2. Присуство артеријског графта

Коришћење леве унутрашње торакалне артерије представља стандард у оперативном решавању коронарне болести. У овој групи испитиваних код једног пацијента, лева унутрашња торакална артерија је била атеросклеротски измењена и малог дијаметра, те је као таква била неподесна за коришћење. Код овог пацијента је графт од велике сафенске вене употребљен за реваскуларизацију предње десцендентне гране леве коронарне артерије.

Дијаграм 20. Дистрибуција пацијената по категорији- присуство артеријског графта коришћеног током реваскуларизације срца



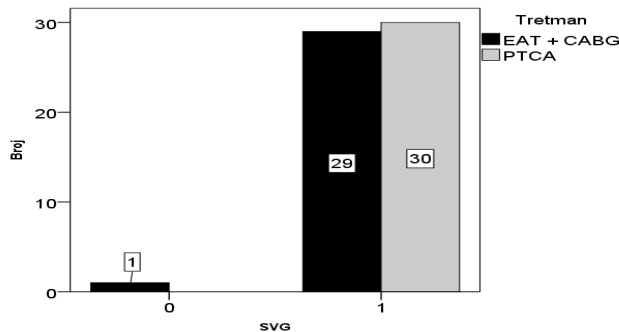
Код једног пацијента је коришћена лева радијална артерија као слободан графт у коронарној реваскуларизацији.

Не постоји статистички значајна разлика између група по овој основи ($\chi^2=2.000$; дф=2; $p=0.368$).

4.6.3. Велика сафенска вена као графт

У обе испитиване групе велика сафенска вена је као графт коришћена за реваскуларизацију грана десне и циркумфлексне гране леве коронарне артерије. Код једног болесника је уместо овог графта коришћена лева радијална артерија. Коришћење радијалне артерије као слободног графта у коронарној хирургији је ограничено код поливаскуларних пацијената.

Дијаграм 21. Дистрибуција пацијената по категорији- коришћење велике сафенске вене у коронарној хирургији



Не постоји статистички значајна разлика између група у дистрибуцији пацијената по овом основу. ($p=1.000$).

4.6.4. Дужина трајања екстракорпоралног крвотока

Вантелесни крвоток је коришћен током срчане операције код свих испитиваних пацијената. Трајање исхемијског срчаног ареста и вантелесног крвотока представља независан фактор ризика за настанак мождане исхемије.

Табела 7. Дистрибуција пацијената по категорији-дужина трајања екстракорпоралног крвотока

Обележје	група	Н	\bar{x}	СД	СЕ
----------	-------	---	-----------	----	----

ЕКК	КЕА	30	74.47	38.283	6.989
	КАС	30	66.87	23.938	4.370

Обележје	ДФ	п	Х сред за диф	СЕ	95% интервал поверења за диф	
					доња	горња

ЕКК	58	.360	7.600	8.243	-8.901	24.101
-----	----	------	-------	-------	--------	--------

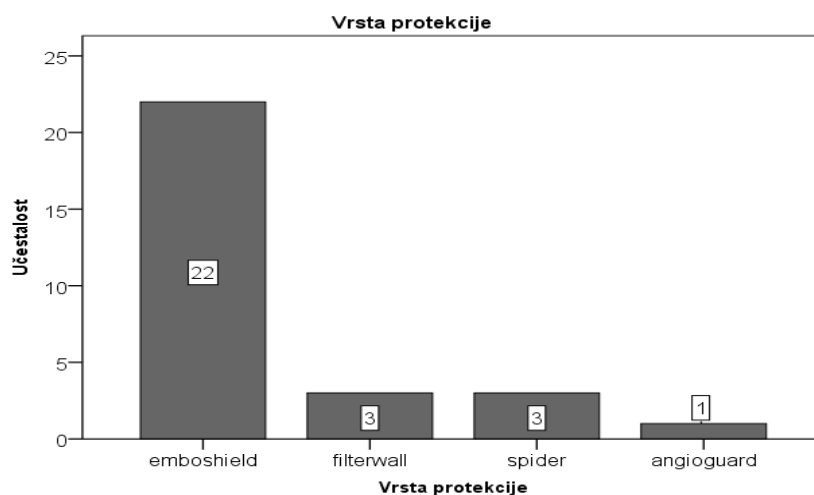
Добијене вредности се у овој студији нису разликовале по групама те је закључено, да не постоји статистички значајна разлика која би указивала за повећани ризик у једној од две испитиване групе ($p=0.360$).

4.7. Каротидна Интервенција

4.7.1. Антиемболијска заштита

Сходно препорукама да се током перкутане интервенције на каротидној артерији користи антиемболијска заштита, током ове студије у свих 30 интервенција је иста и коришћена. Група интервентних радиолога института који су били задужени за извођење перкутане процедуре су се определили за дисталну антиемболијску заштиту.

Дијаграм 22. Дистрибуција пацијената по категорији-Врста протекције коришћена током перкутане реваскуларизације каротидне артерије

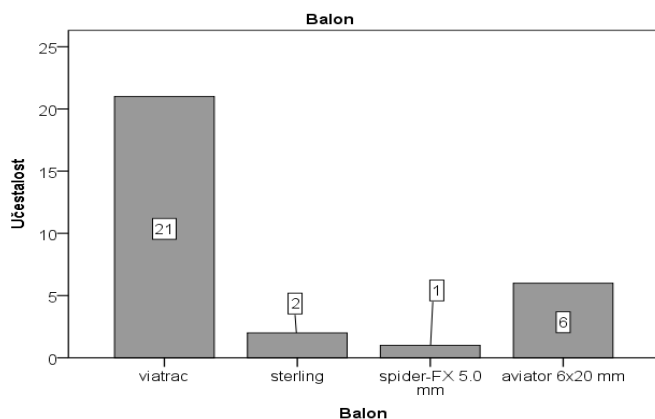


Врста заштите је зависила од тренутне расположивости. Најчешће је искоришћена дистална протекција (Emboshield) у 22 случаја.

4.7.2. Врста балона

Балон дилатација каротидне лезије се врши специјално дизајнираним балонима. Углавном је то био балон ВИАТРАК. Често присуство калцификата на месту сужења захтева велику опрезност приликом отварања артерије. Код два болесника су коришћена два и више балона због екстензивности лезије.

Дијаграм 23. Дистрибуција пацијената по категорији-Врста балона која је коришћена за примо дилатацију каротидне артерије и постдилатацију стента.

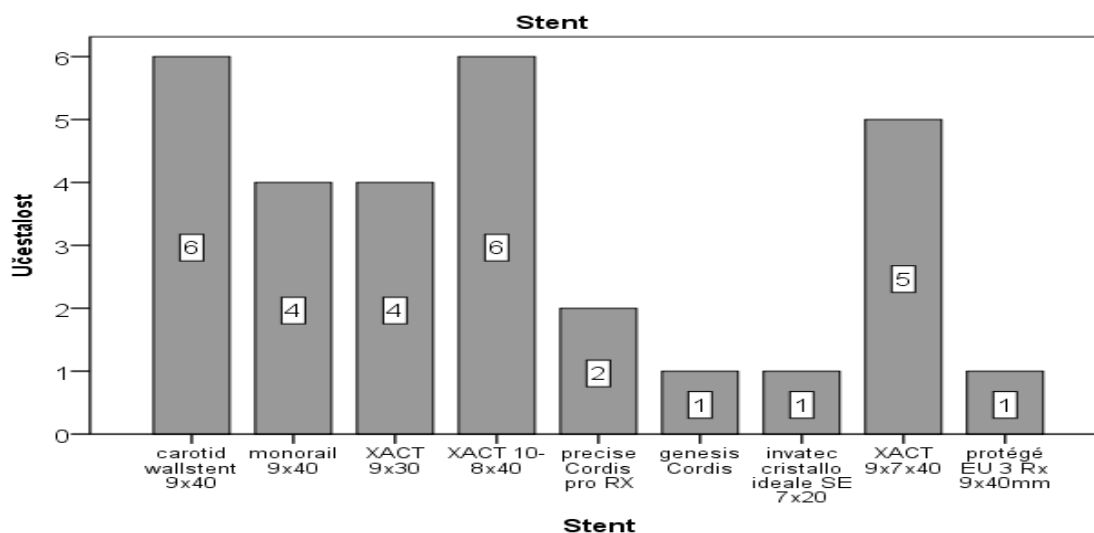


Врста балона која је коришћена је зависила од тренутне расположивости.

4.7.3. Врсте каротидних стентова

Данас на тржишту постоје различите врсте каротидних стентова. Углавном су они специјално дизајнирани да својим обликом могу покрити и део заједничке и почетни део унутрашње каротидне артерије. Тај облик је конусан, захтева да се учини постдилатација да би се спречила миграција стента. Постоје стентови разних величина и исти се бирају на основу налаза мултислајсног скенера.

Дијаграм 24. Дистрибуција пацијената по категорији-Каротидни стентови коришћени током хибридне интервенције

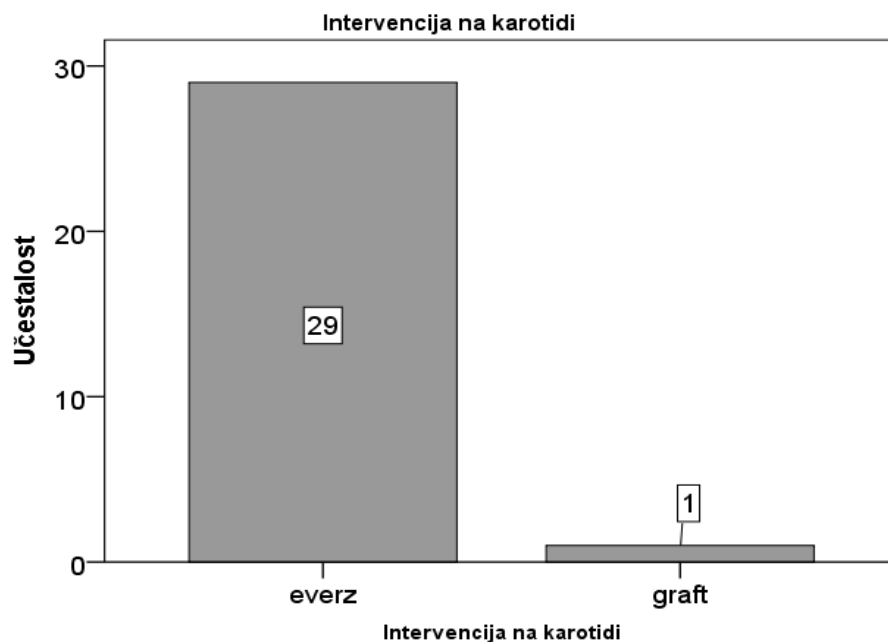


Врста коришћеног стента зависила је од тренутне расположивости и одлуке интервентног радиолога а у зависности од налаза.

4.7.4. Врста и трајање каротидне процедуре

Од средине деведесетих година прошлог века у клиничку праксу је уведена метода еверзионе ендартеректомије каротидне артерије. Она је у потпуности заменила технику печ пластике каротидне артерије. Показало се да је креирање анастомозе на месту ендартеректомије хемодинамски повољније од проширења лумена артерије синтетским или аутовенским материјалом. Током еверзионе ендартеректомије се веома ретко користи интралуминални шант.

Дијаграм 25. Дистрибуција пацијената по категорији - врста операције урађене на каротидној артерији и дужина клеме на каротидној артерији- КЕА



Табела 8. Трајање клеме на током ендартеректомије каротидне артерије

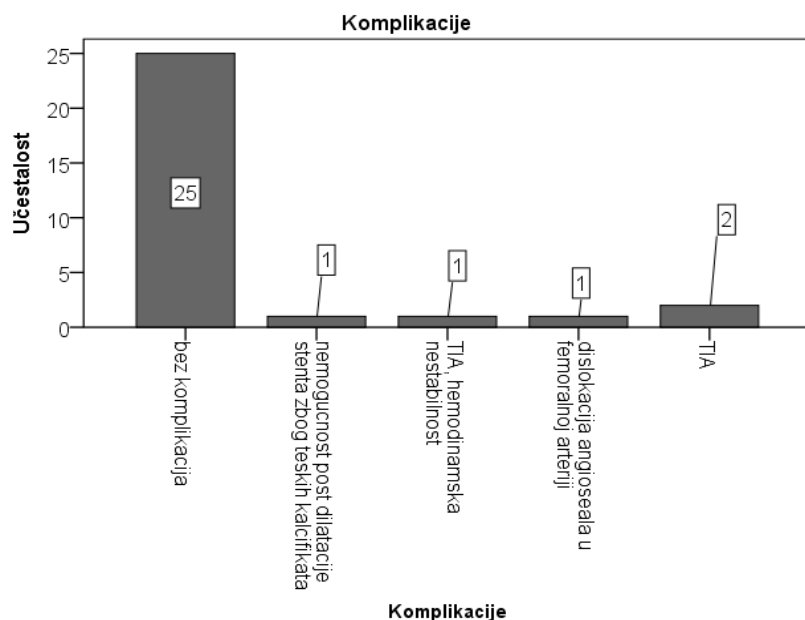
	N	\bar{x}	СЕ	СД
Клема на каротиди (мин)	30	16.3667	.74353	4.07248

Просечно време исхемије током каротидне интервенције је износило 16.36 минута. Током интервенције није коришћен васкуларни шант а у једном случају је уместо еверзионе ендартеректомије, употребљен графт. Разлог је лежао у лошем квалитету артерије.

4.7.5. Компликације стентирања

Код већине пацијената је интервенција за каротидној артерији протекла без компликација. Код два болесника је забележен транзиторни исхемијски атак током стентирања те је срчана интервенција одложена за месец дана. Код једне болеснице, због екстензивних калцификата није било могуће учинити постдилатацију стента. Та болесница је доживела мождани удар а контролни скенер је показао деформацију стента на месту имплантације.

Дијаграм 26. Дистрибуција пацијената по категорији - забележене компликације током стентирања каротидне артерије



Код једног болесника је дошло до миграције (Angioseal) механизма који је употребљен за хемостазу на месту пункције. Исти је уклоњен одмах након срчане операције без даљњих компликација.

4.8. Постоперативни период

4.8.1. Параметри праћени у непосредном постоперативном периоду

У првих 24 часа после срчане интервенције посматрани су дренажа из медијастинума током првих 6 и након 24 часа. Протокол студије је налагао да болесници из хибридне групе добију 300 милиграма клопидогрела након 6-8 часова уколико је дренажа минимална. У испитиваној групи, сви болесници су примили клопидогрел у том временском оквиру. Такође, болесници из ове групе су примали аспирин преоперативно, а за разлику од хируршке групе. И поред ове чињенице, поређење шесточасовне и двадесет-четворочасовне дренаже у обе групе није показало статистички значајну разлику ($p=0.666$ и $p=0.751$).

Табела 9. Дистрибуција пацијената по категорији - параметри праћени у непосредном постоперативном току и поређење по групама

Обележје	третман	Н	\bar{x}	СД	СЕ
Дренажа за 6 сати (мл)	КЕА	30	202.00	114.843	20.967
	КАС	30	186.67	155.881	28.460
Дренажа за 24 часа (мл)	КЕА	30	400.00	214.958	39.246
	КАС	30	383.33	189.979	34.685
Време до екстубације (сати)	КЕА	30	26.27	61.123	11.159
	КАС	30	13.20	3.537	.646
ЦК	КЕА	30	734.0000	910.25392	166.18887
	КАС	30	659.3667	719.58046	131.37682
ЦК-МБ	КЕА	28	30.5261	26.23644	4.95822
	КАС	27	30.5159	27.03030	5.20198
Број дана у ОИН	КЕА	30	5.8000	9.06452	1.65495
	КАС	30	3.7333	4.12673	.75343

Табела 10. Приказ тестирања значајности разлике у постоперативним параметрима између група

обележје	ДФ	п	X сред за диф	СЕ	95% интервал поверења за диф	
					доња	горња
Дренажа за 6 сати (мл)	58	.666	15.333	35.350	-55.427	86.093
Дренажа за 24 часа (мл)	58	.751	16.667	52.376	-88.176	121.510
Време до екстубације (сати)	58	.247	13.067	11.178	-9.309	35.442
ЦК	58	.726	74.63333	211.84572	-349.42194	498.68861
ЦК-МБ	53	.999	.01015	7.18245	-14.39602	14.41632
Број дана у ОИН	58	.260	2.06667	1.81838	-1.57322	5.70655

Просечно време екстубације у хируршкој групи је износило 26.27 ± 61.123 часа а у хибридној групи 13.20 ± 3.537 часова. Анализом није добијена статистички значајна разлика између група ($p = 0.247$).

Анализом резултата ензима-показатеља миокардног оштећења није уочена статистички значајна разлика међу групама ($p = 0.726$, $p = 0.999$).

Просечно време проведено у јединици интензивне неге износило је 5.8 ± 9.06 дана а у хибридној групи 3.73 ± 4.126 . Статистичком обрадом, није уочена статистички значајна разлика међу групама ($p = 0.260$).

4.8.2. Број болничких дана

Већи број болничких дана су имали пацијенти из хируршке групе а исти је износио 11 дана са интерквartilним распоном од 8 до 19 дана, у односу на пацијенте из хибридне групе чија је средња вредност за болничке дане износила 7 дана са распоном од 7 до 13 дана.

Табела 11. Дистрибуција пацијената по дужини хоспитализације

	Група	%		
		25	50	75
Број болничких дана	КЕА	8.00	11.00	19.00
	КАС	7.00	7.00	13.00

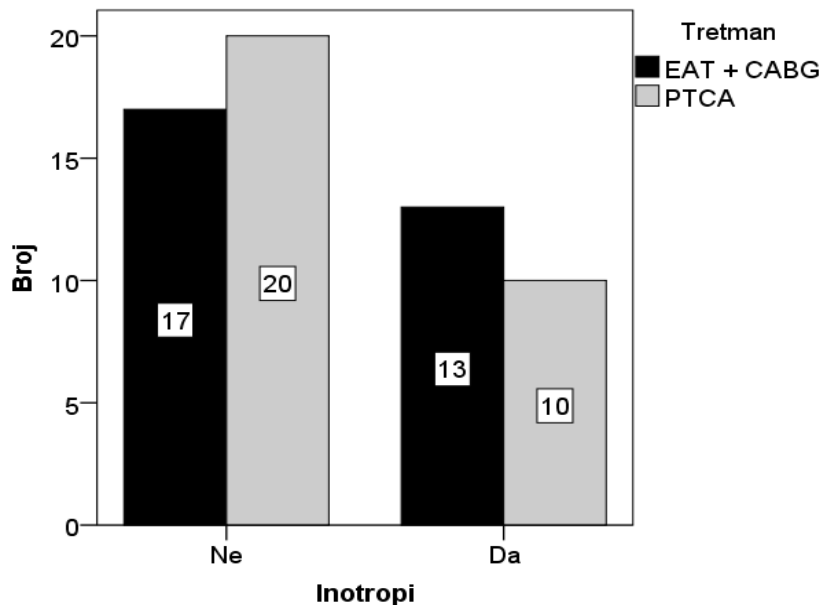
Постоји статистички значајна разлика у броју болничких дана међу групама (Mann-Whitney - $U=279.500$; $Z=-2.559$; $p=0.01$).

4.8.3. Непосредни постоперативни третман и варијабле везане за третман

4.8.3.1. Инотропна потпора

Примена инотропних лекова у непосредном постоперативном периоду је честа. Критичан период је одвајање од екстракорпоралног крвотока. Код 13 (43.33%) пацијената из хируршке групе и 10 (33.33%) из хибридне групе је захтевало примену ових лекова током прва двадесет четири сата од операције. Код свих пацијената ова терапија је започета у операционој сали.

Дијаграм 26. Дистрибуција пацијената по категорији - коришћење инотропне потпоре у непосредном постоперативном току



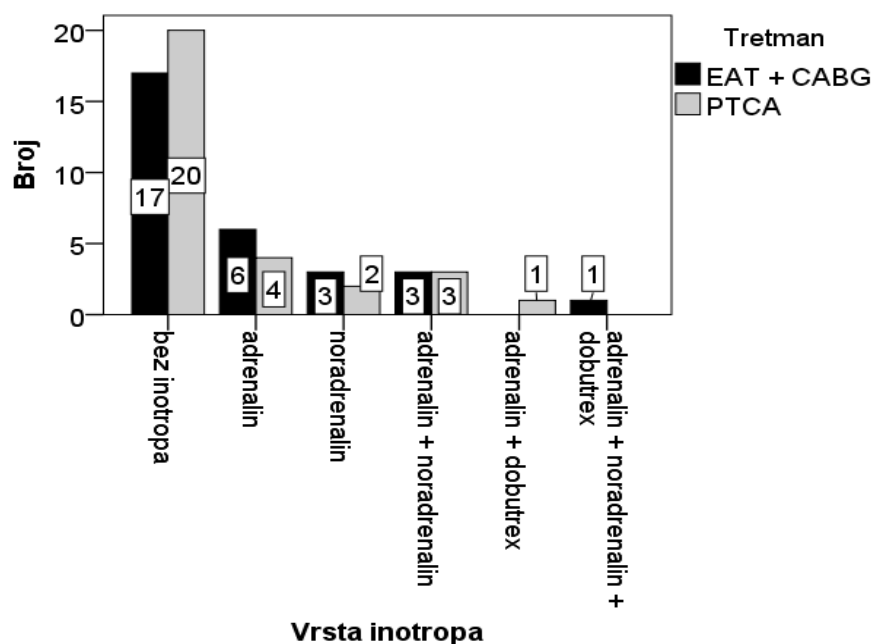
Незнатно већи број пацијената у хируршкој групи је захтевао примену инотропних лекова у непосредном постоперативном периоду.

Не постоји статистички значајна разлика међу групама по категорији коришћења инотропне потпоре ($\chi^2=0.635$; дф=1; $p=0.426$).

4.8.3.2. Врста инотропних лекова

Адреналин је инотропни лек првог избора и коришћен је у највећем проценту случајева. Након тога, норадреналин је други најкоришћенији лек код кардијалних пацијената. У много мањој мери се користе инотропи и вазодилататори као што су добутрекс и милринон.

Дијаграм 27. Дистрибуција пацијената по категорији - врсте инотропних лекова и њихово коришћење по групама



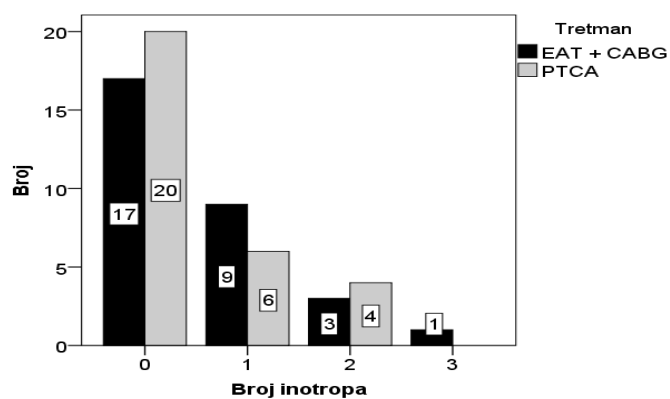
Не постоји статистички значајна разлика међу групама по категорији врсте коришћених инотропних лекова ($\chi^2=2.843$; дф=5; $p=0.724$).

4.8.3.3. Број инотропних лекова

Некада је потребно увести у терапију два и више инотропних лекова. Ова комбинована терапија је врло ефикасна у терапији постоперативне срчане инсуфицијенције.

Мање од половине пацијената у обе посматране групе је захтевало примену инотропне терапије у непосредном периоперативном периоду. Код седам пацијената је коришћена двојна а код једног тројна терапија.

Дијаграм 28. Дистрибуција пацијената по категорији - број истовремено коришћених инотропних лекова и дистрибуција по групама

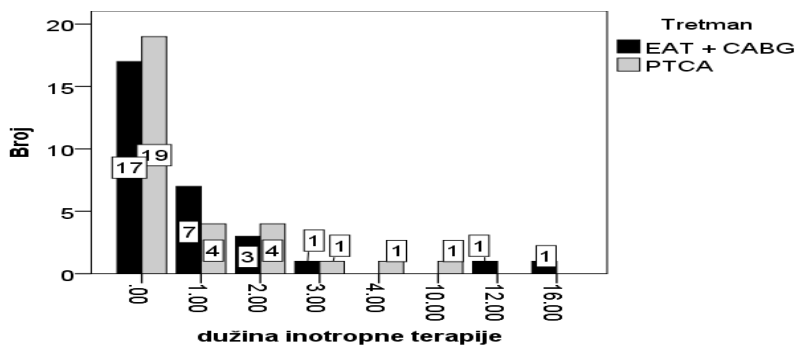


Не постоји статистички значајна разлика између група по овој категорији ($\chi^2=1.986$; $df=3$; $p=0.575$).

4.8.3.4. Дужина употребе инотропне терапије

Код већине пацијената трајање инотропне потпоре је износило мање од 24 часа. Код три пацијента је ова терапија коришћена дуже од десет дана.

Дијаграм 29. Дистрибуција пацијената по категорији - дужина коришћења инотропне потпоре (сати)

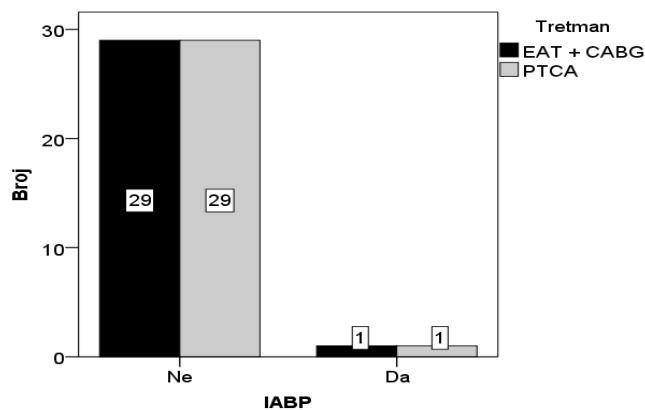


Није нађена статистички значајна разлика поређењем међу групама по овој категорији ($\chi^2=5.072$; дф=7; $p=0.651$).

4.8.3.5. Интрааортална балон пумпа

Интрааортална балон пумпа је коришћена код једног пацијента из хибридне групе код кога је верификован скок кардиоспецифичних ензима и ангиографски потврђена оклузија унутрашње торакалне артерије првог дана након операције.

Дијаграм 30. Дистрибуција пацијената по категорији - инциденца коришћења интрааорталне балон пумпе

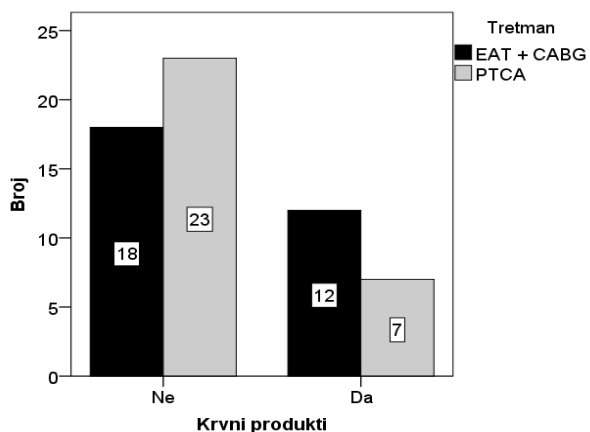


Није потврђена статистички значајна разлика међу групама по овој категорији ($p=0.754$).

4.8.3.6. Коришћење крвних продуката

Просечна инциденца трансфузије код коронарних пацијената на Институту Дедиње износи 48% (по подацима добијених од службе за трансфузију Института). Овај проценат је у обе посматране групе мањи од просека Института (40% за хируршку и 23.33% за хибридну групу).

Дијаграм 31. Дистрибуција пацијената по категорији - коришћење крвних продуката



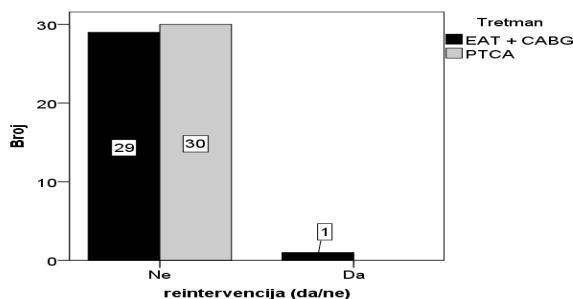
Поређењем ових резултата није уочена статистички значајна разлика међу групама ($p=0.267$).

4.9. Компликације које се могу довести у везу са применом антикоагулантне и антиагрегационе терапије

4.9.1. Реинтервенција

Код једног пацијента из хируршке групе је учињена реинтервенција због повећане дренаже из медијастинума. Тај пацијент је припадао групи оперисаној хируршким техником.

Дијаграм 33. Дистрибуција пацијената по категорији - реинтервенција у раном периперативном периоду

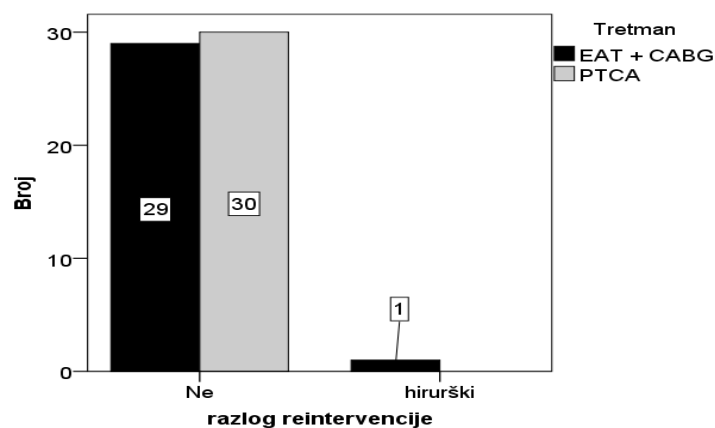


Не постоји статистички значајна разлика међу групама по овој категорији. ($p=1.000$).

4.9.3. Разлог реинтервенције

Код пацијента код којег је урађена реинтервенција, пронађен је хируршки разлог за повећану дренажу. У питању је била мања артериола са унутрашње стране грудног коша а на месту одакле је препарисана унутрашња грудна артерија. Тај пацијент је припадао групи оперисаној класичном хируршким техником.

Дијаграм 35. Дистрибуција пацијената по категорији - разлог реинтервенције



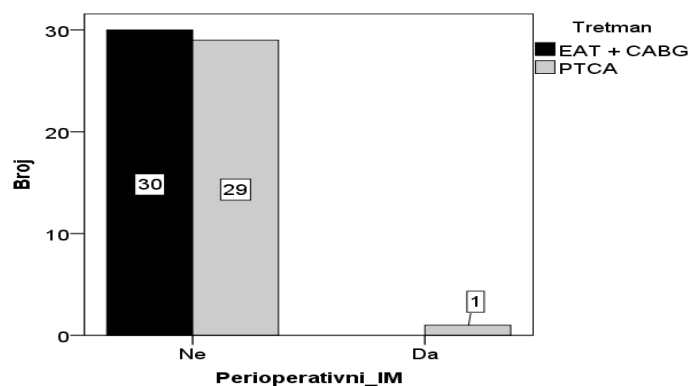
Закључујемо да овај догађај није повезан са антикоагулантном терапијом. Не постоји статистички значајна разлика међу групама по овој категорији ($p=1.000$).

4.10. Циљеви истраживања

4.10.1. Периоперативни инфаркт миокарда

Један пацијент из хибридне групе је претрпео периоперативни инфаркт миокарда, праћен хемодинамском нестабилношћу и променама у ЕКГ-у. Првог постоперативног дана је учињена контролна ангиографија која је указала на оклузију унутрашње торакалне артерије. Приликом дијагностичке процедуре, постављена је интрааортална балон пумпа.

Дијаграм 36. Дистрибуција пацијената по категорији - Периоперативни инфаркт миокарда

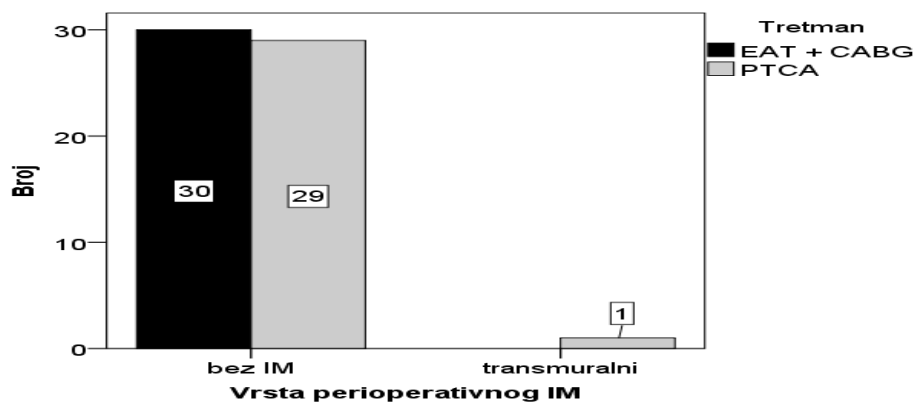


Међу групама, не постоји статистички значајна разлика по овој категорији ($p=1.000$).

4.10.2. Врста инфаркта

Код поменуте болеснице је забележен значајни раст кардиоспецифичних ензима уз појаву новог Q зупца у ЕКГ-у.

Дијаграм 37. Дистрибуција пацијената по категорији - врста периперативног инфаркта

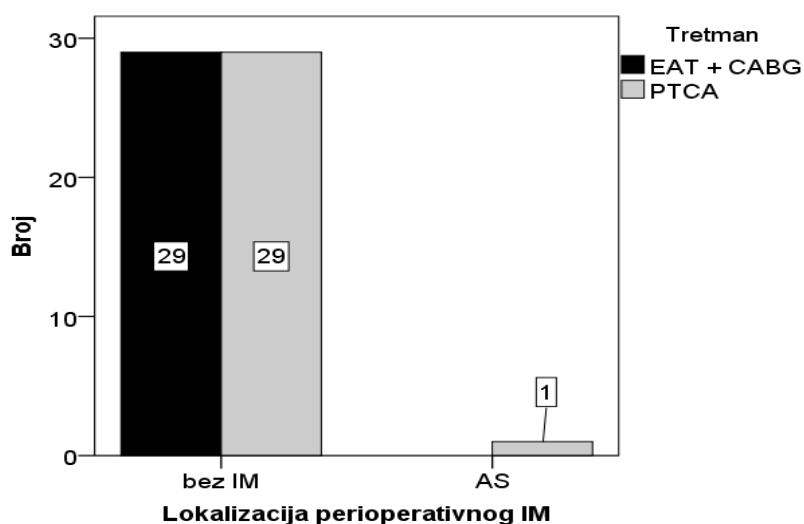


Нема статистички значајне разлике међу групама по овој категорији ($p=1.000$).

4.10.3. Локализација инфаркта

Код већ поменуте болеснице је дошло до оклузије мамаријског графта постављеног на предњу десцендентну грану леве коронарне артерије. Овај догађај је довео до развића акутног антеросепталног инфаркта миокарда.

Дијаграм 38. Дистрибуција пацијената по категорији - периперативни инфаркт (локализација)

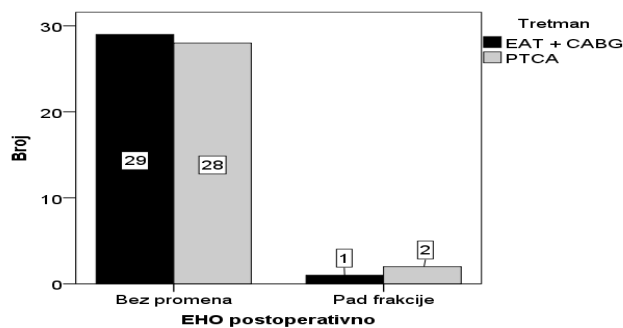


Инциденца периперативног инфаркта је мала, те сходно томе, није добијена статистички значајна разлика међу групама по категорији локализације инфаркта ($p=1.000$).

4.10.4. Ехокардиографски преглед

Пад ејекционе фракције, после операције, за више од 10% се може приписати акутном инфаркту, лошој протекцији срца и ошамућености миокарда. Да би се дијагноза инфаркта потврдила, мора уз пад фракције постојати или пораст кардиоспецифичних ензима и или промене у ЕКГ-у.

Дијаграм 39. Дистрибуција пацијената по категорији - постоперативни ЕНО преглед

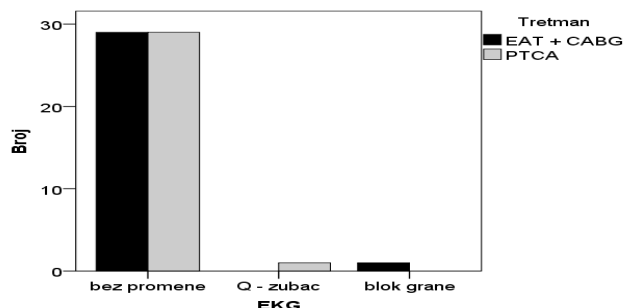


У овој студији, само код једне болеснице из хибридне групе је доказан периоперативни инфаркт миокарда. Не постоји статистички значајна разлика међу групама по овој категорији ($p=1.000$).

4.10.5. ЕКГ промене

Код једног пацијента из хируршке групе, појавио се новонастали блок десне гране, који у том случају, није био праћен порастом кардиоспецифичних ензима.

Дијаграм 40. Дистрибуција пацијената по категорији - промене у ЕКГ



Не постоји статистички значајна разлика међу групама по овој категорији ($\chi^2=2.000$; дф=2; $p=1.000$).

4.10.6. Неуролошки дефицит

У класичној хируршкој групи четири пацијента су претрпела мождани удар, док је у хибридној групи један болесница претрпела ову компликацију. Код свих пацијентата је учињен скенер крвних судова централног нервног система и потврђена је дијагноза мождане исхемије.

Табела 12. Дистрибуција пацијената по категорији - неуролошки дефицит

		група		Тотално
		КЕА	КАС	
Неуролош ки дефицит	Нема	26	26	52
	ЦВИ-шлог	4	1	5
	ТИА	0	2	2
	дезоријентација	0	1	1
Тотално		30	30	60

У свих пет случајева инzulта, сумња у постојање мождане секвеле је постављена по буђењу пацијента из опште анестезије. Одмах је извршен неуролошки преглед и

постављена индикација за скенер ангиографско испитивање. Код два пацијента из прве групе, у питању је био мањи инзулт те су пацијенти без секвела напустили болничко лечење. Код једног пацијента је заостала блага хемипареза горњег екстремитета а код другог је у питању био транзиторни поремећај говора са потпуном резолуцијом у тренутку отпуста.

Остала два пацијента из хируршке и један из хибридне групе су после продужене хоспитализације упућена на даљу рехабилитацију у неком од одговарајућих центара. У хибридној групи је у два наврата дошло до појаве транзиторног исхемијског атака током стентирања и то су, једина два нежељена догађаја настала у току процедуре а као резултат самог акта стентирања. Код оба пацијента је дошло, након пар минута, до потпуне резолуције симптома, те су у добром општем стању отпуштени са клинике након 24-часовне хоспитализације. Оба болесника су након месец дана, примљена на Институт и успешно оперисана због коронарне болести. Контролни преоперативни доплер-сонографски преглед каротидних артерија је био уредан. Један болесник из хибридне групе је показивао знаке екстремне дезоријентације и раздражљивости која је трајала и две недеље након операције. Учињен је контролни скенер ангиографски преглед који није показао постојање свеже лезије на централном нервном систему. Након више недељне хоспитализације, стање се поправило и болесник бива отпуштен са клинике.

Не постоји статистички сигнификантна разлика међу групама по категорији неуролошког ($\chi^2= 4.800$; дф=3; $p= .187$).

4.10.7. Врста неуролошког дефицита

Код седам пацијената је дошло до развоја перипроцедуралне моздане исхемије. Код једног пацијента скенер ангиографски преглед је био неконклузиван.

Табела 13. Дистрибуција пацијената по категорији - врста неуролошког дефицита

		Група		Укупно
		КЕА	КАС	
Врста неуролошког дефицита	Нема	26	26	52
	Исхемија	4	3	7
	неконклузиван	0	1	1
Укупно		30	30	60

Не постоји статистички значајна разлика по овим категоријама међу групама ($\chi^2=1.143$; $df=2$; $p=.565$).

4.10.8. ЦТ преглед

Код седам пацијената је учињен контролни скенер ангиографски преглед. Индикација за испитивање је постављена од стране клиничког неуролога. Први дан након интервенције или одмах по буђењу пацијента, уколико је је постављена сумња на периоперативни неуролошки дефицит, пацијент је трансферован на одељење интервентне радиологије где је учињен контролни скенер.

Табела 14. Дистрибуција пацијената по категорији -контролни скенер ангиографски преглед

		Група		Укупно
		КЕА	КАС	
Скенер	0	26	27	53
	1	4	3	7
Укупно		30	30	60

Не постоји статистички значајна разлика између група по овој категорији ($p=1 .000$)

4.10.9. Неуролошки преглед

Код укупно једанаест пацијената је у непосредном постпроцедуралном или постоперативном периоду учињен контролни неуролошки преглед.

Табела 15. Дистрибуција пацијената по категорији - постоперативни неуролошки преглед

		Група		Укупно
		КЕА	КАС	
Неуролошки преглед	0	25	24	49
	1	5	6	11
Укупно		30	30	60

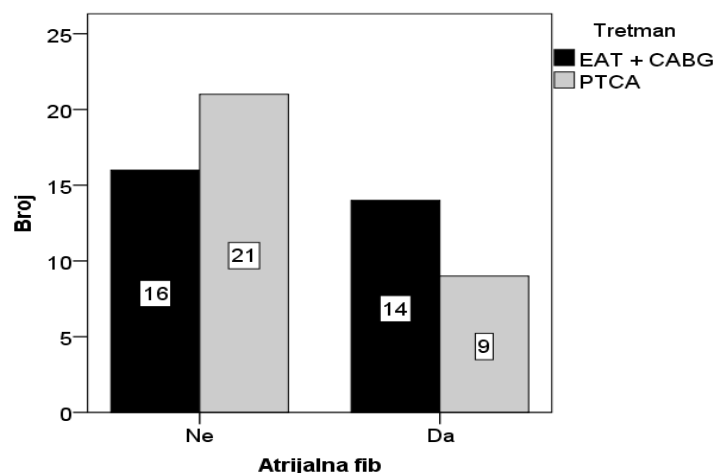
Код седам пацијената је постављена основана сумња на постојање неуролошког дефицита те је индикуван скенер ангиографски преглед. Не постоји статистички значајна разлика међу групама по овој варијабли ($p=1 .000$)

4.11. Постоперативне компликације до 30 дана

4.11.1. Атријална фибрилација

Најчешћа компликација након кардиохируршке интервенције је атријална фибрилација и јавља се у 20-30% свих оперисаних. Ова појава је везана за повишену инциденцу постоперативног шлога, и продужену хоспитализацију.

Дијаграм 41. Дистрибуција пацијената по категорији - атријална фибрилација

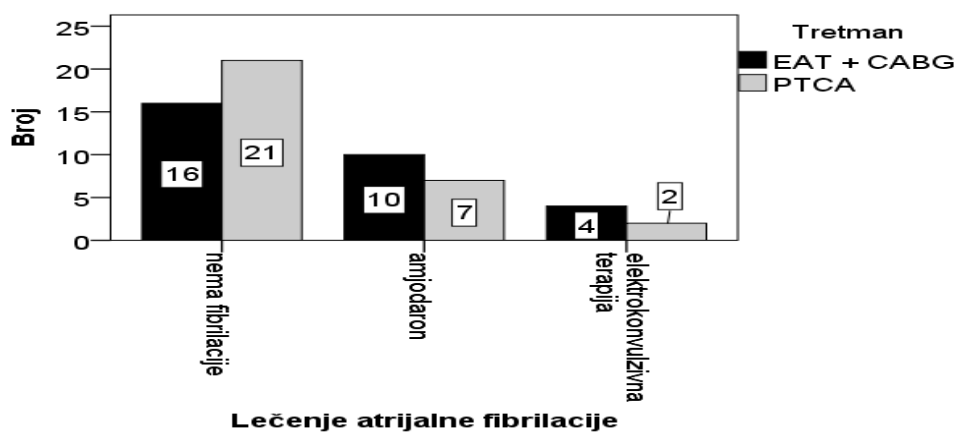


Обрадом података, није уочена статистички значајна разлика међу групама по питању ове варијабле. Закључујемо да је инциденца појаве увећана у односу на општу популацију оперисаних ($p=0.288$).

4.11.1.1. Лечење атријалне фибрилације

Атријална фибрилација је транзиторне природе, и лечи се конзервативно, амјодароном и или електроконверзијом. Обе методе су подједнако успешне и допуњују једна другу. Протокол лечења налаже започињање терапије амјодароном одмах по евидентирању појаве атријалне фибрилације. Уз то је неопходно кориговати ниво калијума у серуму. Уколико после два или више дана терапије и даље перзистира поремећај ритма примењује се електроконверзија.

Дијаграм 42. Дистрибуција пацијената по категорији-Лечење атријалне фибрилације



Не постоји статистички значајна разлика у третману ове компликације по групама ($\chi^2=1.872$; дф=2; $p=0.392$).

4.11.1.2. Срчани ритам на отпусту

Након примене антиаритмијске терапије, већина пацијената бива излечена. По 29 (96.66%) у обе групе су била у синусном ритму у тренутку отпуста.

Табела 16. Дистрибуција пацијената по категорији - срчани ритам на отпусту

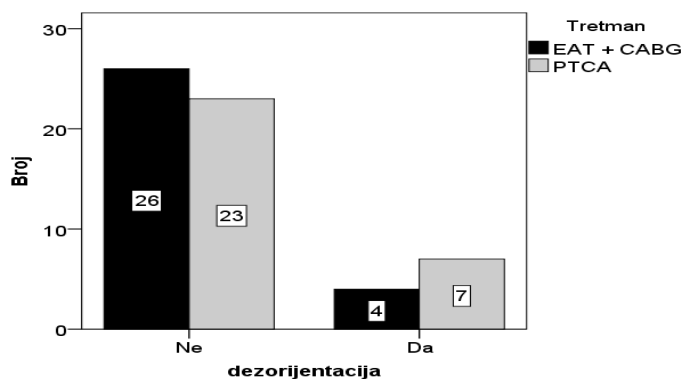
Срчани ритам на отпусту	Група		Укупно
	КЕА	КАС	
Синусни ритам	29	29	56
Атријална фибрилација	1	1	2
Укупно	30	30	60

Не постоји статистички значајна разлика међу групама по овој ($\chi^2=4.071$; дф=3; $p=0.254$).

4.11.2. Психомоторна агитација

У око трећине испитиваних пацијената, психомоторна агитираност праћена дезоријентацијом према месту, времену и људима појавила се у прва три постоперативна дана. Ова компликација, иако бенигне природе, значајно утиче на продужење хоспитализације.

Дијаграм 43. Дистрибуција пацијената по категорији - појава психо-моторне агитације која је захтевала медикаментозни третман

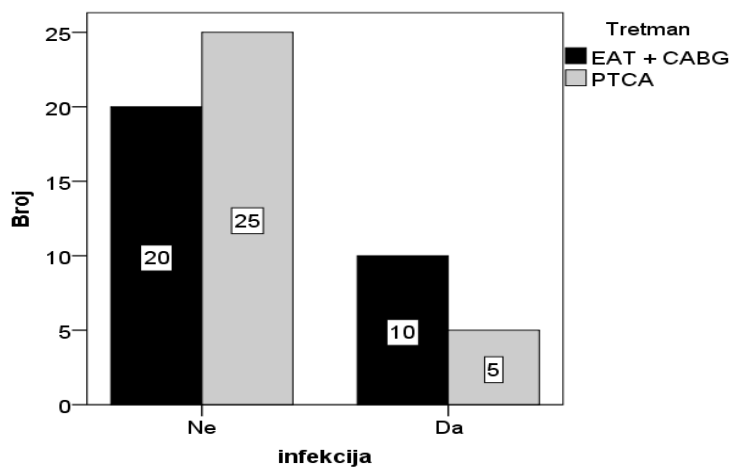


Ово стање се може јавити и као последица можданог удара те је у једном екстремном случају урађен контролни скенер главе. Постојање акутног исхемијског догађаја је у том случају искључено. Третман је медикаментозни а дужина трајања терапије искључиво зависи од стања пацијента. Није уочена статистички значајна разлика у овој варијабли између група ($p=0.506$).

4.11.3. Инфекција

Висок проценат пацијената је имао, у непосредном постоперативном току, неки од локалних или системских знакова инфекције. Ова компликација значајно утиче на дужину хоспитализације и цену коштања целокупног третмана.

Дијаграм 44. Дистрибуција пацијената по категорији – инфекција

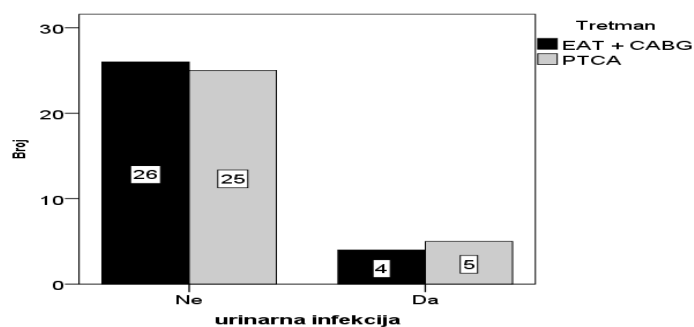


Није уочена статистички значајна разлика међу групама у инциденци појаве инфекције ($p=0.233$).

4.11.4. Уринарна инфекција

Уринарна инфекција, је релативно честа појава након операције. Последица је присуства уринарног катетера а може настати и због неадекватног пласирања истог.

Дијаграм 45. Дистрибуција пацијената по категорији - уринарна инфекција

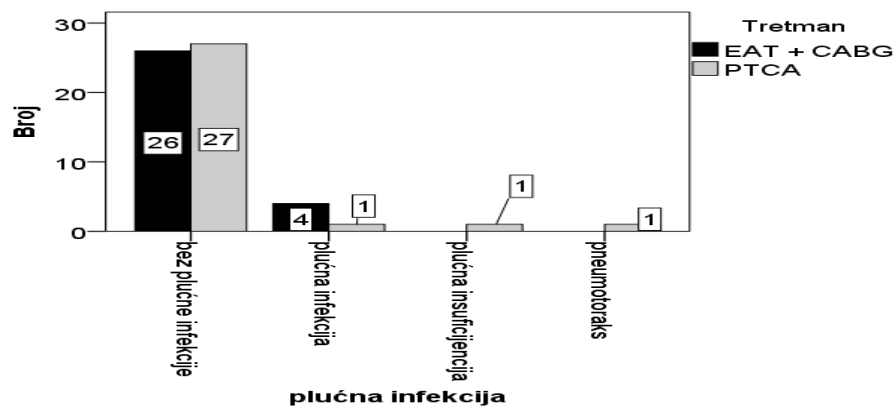


Не постоји статистички значајна разлика између група по категорији присуства уринарне инфекције ($p=1.000$).

4.11.5. Плућна инфекција

Плућна инфекција након срчане операције, представља једну од најозбиљнијих компликација. Настаје као последица пада имунитета а на територији постојеће плућне болести. Потенцијално је летална и захтева хитно антибиотско лечење.

Дијаграм 46. Дистрибуција пацијената по категорији - плућна инфекција



Не постоји статистички значајна разлика међу групама по овој варијабли ($\chi^2=3.819$; дф=3; $p=0.282$).

4.11.6. Плеурални излив

Код три пацијента је евидентиран значајан плеурални излив након операције. Појава излива је потврђена рентгенографски. Код једног пацијента је урађена плеурална пункција те евакуисана значајна количина серо хеморагичног садржаја. Ни у једном случају, није било потребе за накнадном хируршком интервенцијом.

Табела 17. Дистрибуција пацијената по категорији - плеурални излив

		група		укупно
		КЕА	КАС	
излив	не	27	30	57
	да	3	0	3
Укупно		30	30	60

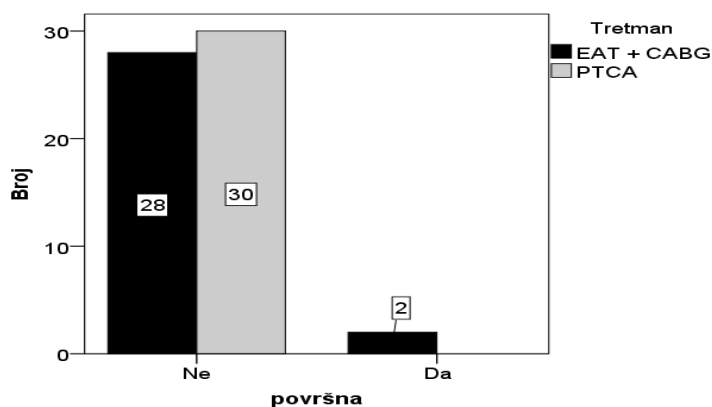
Није нађена статистички значајна разлика међу групама по категорији појаве и третмана плеуралног излива ($p=0.237$ и $p=1.000$).

4.11.7. Инфекције ране

4.11.7.1. Површна претернална инфекција

Инциденца појаве инфекције претерналне ране се креће на нивоу 2-4% у општој популацији оперисаних. У овој студији, забележена су два случаја инфекције у класичној хируршкој групи. Ране су третиране конзервативно, превијањем и антибиотцима по антибиограму.

Дијаграм 47. Дистрибуција пацијената по категорији - површна престернална инфекција

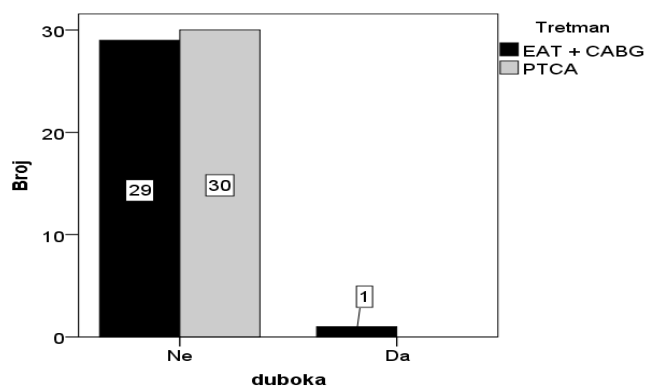


Не постоји статистички значајна разлика међу групама по овој варијабли ($p=0.492$).

4.11.7.2. Дубока стернална инфекција

Код једног пацијента у хируршкој групи је дошло до развоја медијастинитиса. И поред хируршког и антибиотског третмана, пацијент је преминуо од последица тешке инфекције и септичног стања.

Дијаграм 48. Дистрибуција пацијената по категорији - Дубока инфекција (медијастинитис)

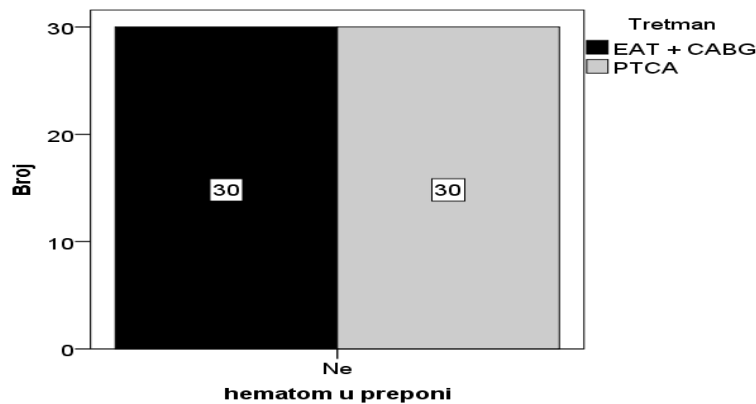


Не постоји статистички значајна разлика међу групама по овој варијабли ($p=1.000$).

4.11.7.3. Хематом након перкутане процедуре

У овој студији није забележена појава хематома у препони након перкутане интервенције. Водич катетера је рутински вађен првог постоперативног дана у јединици интензивне неге.

Дијаграм 49. Дистрибуција пацијената по категорији - појава хематома у препони као последица перкутане интервенције

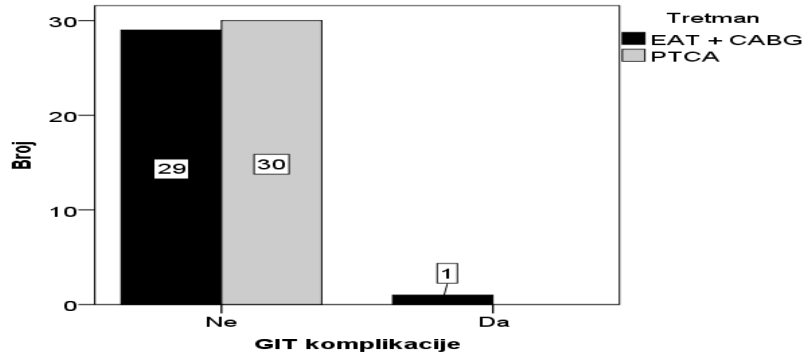


У једном случају је водич извађен одмах након интервенције али је дошло до миграције апарата који је пласиран на дубоку бутну артерију (angioseal). Исти је извађен, отовреном техником, након срчане операције у току исте опште анестезије.

4.11.8 Компликације од стране дигестивног тракта

Код једног пацијента из хируршке групе, дошло је до појаве тешке инфекције бактеријом *Clostridium Difficile*. Ова инфекција се манифестовала дијарејом, малаксалошћу и повишеном температуром. Конзервативни третман је дао успеха те је болесник након седмодневног третмана напустио болничко лечење.

Дијаграм 50. Дистрибуција пацијената по категорији - компликације од стране дигестивног тракта



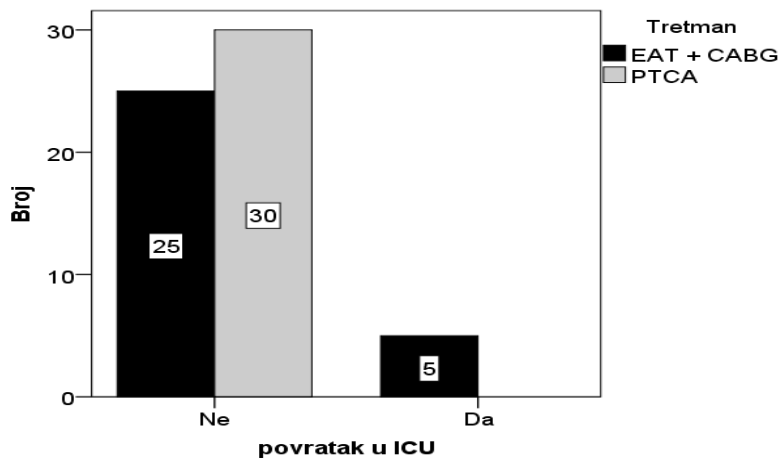
Не постоји статистички значајна разлика међу групама по овој варијабли ($p=1.000$).

4.11.9. Повратак на одељење интензивне неге

4.11.9.1. Број пацијената враћених у јединицу интензивне неге

Укупно пет пацијената из хируршке групе је у првих седам дана након операције морало бити враћено у одељење интензивне неге ради даљег третмана.

Дијаграм 51. Дистрибуција пацијената по категорији - број пацијената који су враћени у јединицу интензивне неге



Не постоји статистички значајна разлика међу групама по овој варијабли ($p=0.052$).

4.11.9.2. Разлог повратка пацијента у ОИИ

Укупно пет болесника је враћено у ОИИ ради дањег третмана. Један због респираторне инсуфицијенције, третиран краткотрајном реинтубацијом и интензивном физикалном терапијом. Један болесник је враћен, а након реинтервенције због ревизије хемостазе. Код два пацијента је дошло до развоја мултиорганске инсуфицијенције која је захтевала интензивни мониторинг и лечење и један пацијент је имао поремећаје ритма које се нису смиривале на уобичајену терапију, те је враћен ради мониторинга у ОИИ. Код истог пацијента је урађена контролна ангиографија и веификована проходност свих бајпасева.

Табела 20. Дистрибуција пацијената по категорији - разлог повратка у ОИИ

		Група		Укупно
		КЕА	КАС	
Разлог за повратак у ОИИ	Без повратка у ОИИ	25	30	55
	пулмонални	1	0	1
	Ревизија хемостазе	1	0	1
	МОФ	2	0	2
	срце	1	0	1
Укупно		30	30	60

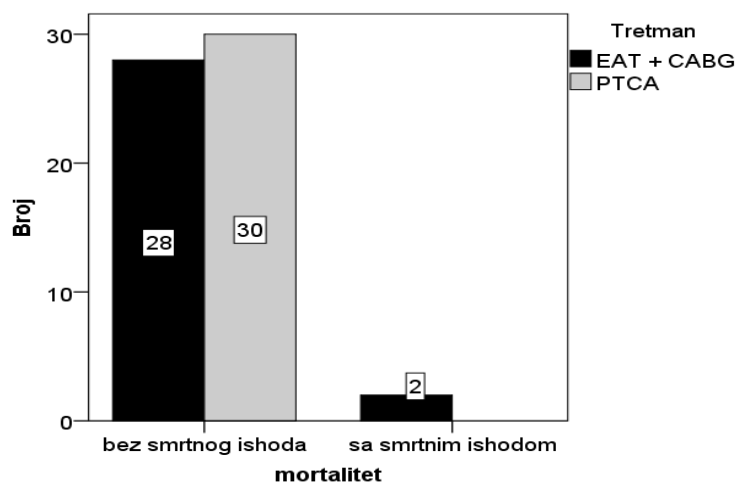
Не постоји статистички значајна разлика међу групама по овим варијаблима ($\chi^2=5.455$; дф=3; $p=0.141$).

4.12. Морталитет до 30 дана или интрахоспитални морталитет

4.12.1. Морталитет до 30 дана или интрахоспитални морталитет-поређење по групама

Два болесника (6.66%) из хируршке групе су преминула током иницијалне хоспитализације. Током ове студије, није забележен ниједан смртни случај у групи пацијената оперисаних хибридном техником.

Дијаграм 52. Дистрибуција пацијената по категорији - морталитет до 30 дана или интрахоспитални морталитет



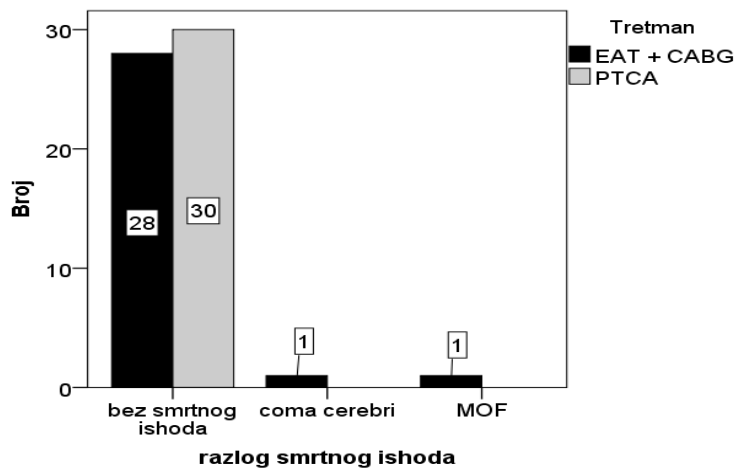
Није нађена статистички значајна разлика између група у односу на ову варијаблу ($p=0.492$).

4.12.2. Узрок раног морталитета

Један пацијент је преминуо од последица тешког možданог удара и коматозног стања. Пацијент се није пробудио након срчане интервенције. Васкуларна интервенција на каротидној артерији је била нешто дужа (29 минута) а локални налаз је био изузетно комплексан.

Други пацијент је преминуо од последица тешке дубоке инфекције медијастинума.

Дијаграм 52. Дистрибуција пацијената по категорији - разлог смртног исхода



Не постоји статистички значајна разлика између група по варијабли морталитета ($\chi^2=2.069$; дф=2; $p=0.355$).

4.13. Циљеви студије након периода праћења од максимално 36 месеци

4.13.1. Морталитет и анализа преживљавања

Посматрајући резултате током периода праћења током наше студије, два пацијента из хибридне групе су преминула али ни у једном случају се узрок смрти не може уврстити у кардиоваскуларну патологију. Код једног пацијента је после дуготрајне исцрпљујуће дијареје дошло до развића мултиорганске инсуфицијенције а код другог је у питању била пнеумонија која је довела до тешке респираторне инсуфицијенције.

Табела 25. Збирни приказ морталитета по групама уз анализу преживљавања

Збирни приказ смртних догађаја и пацијената				
Група	Укупно Н	Са смртним исходом	пацијенти	
			Н	%
КЕА	30	2	28	93.3%
КАС	30	2	28	93.3%
Укупно	60	2	56	93.3%

Survival Table							
Третман	Vreme	Status	Kumulativna proporcija preživljavanja u vremenu		Broj smrtnih slučajeva (kumulativno)	Broj preostalih pacijenata	
			Proporcija	SE			
EAT + CABG	1	.000	1	.967	.033	1	29
	2	1.000	1	.933	.046	2	28
	3	4.000	0	.	.	2	27
	4	5.000	0	.	.	2	26
	5	6.000	0	.	.	2	25
	6	6.000	0	.	.	2	24

	7	7.000	0	.	.	2	23
	8	7.000	0	.	.	2	22
	9	7.000	0	.	.	2	21
	10	8.000	0	.	.	2	20
	11	8.000	0	.	.	2	19
	12	8.000	0	.	.	2	18
	13	8.000	0	.	.	2	17
	14	9.000	0	.	.	2	16
	15	10.000	0	.	.	2	15
	16	12.000	0	.	.	2	14
	17	15.000	0	.	.	2	13
	18	16.000	0	.	.	2	12
	19	18.000	0	.	.	2	11
	20	19.000	0	.	.	2	10
	21	23.000	0	.	.	2	9
	22	30.000	0	.	.	2	8
	23	30.000	0	.	.	2	7
	24	31.000	0	.	.	2	6
	25	31.000	0	.	.	2	5
	26	32.000	0	.	.	2	4
	27	32.000	0	.	.	2	3
	28	33.000	0	.	.	2	2
	29	36.000	0	.	.	2	1
	30	36.000	0	.	.	2	0
PTCA	1	2.000	0	.	.	0	29
	2	3.000	1	.966	.034	1	28
	3	3.000	0	.	.	1	27
	4	4.000	1	.930	.048	2	26
	5	4.000	0	.	.	2	25
	6	5.000	0	.	.	2	24
	7	6.000	0	.	.	2	23
	8	7.000	0	.	.	2	22
	9	7.000	0	.	.	2	21
	10	7.000	0	.	.	2	20
	11	8.000	0	.	.	2	19
	12	12.000	0	.	.	2	18
	13	12.000	0	.	.	2	17
	14	14.000	0	.	.	2	16

15	15.000	0	.	.	2	15
16	16.000	0	.	.	2	14
17	16.000	0	.	.	2	13
18	19.000	0	.	.	2	12
19	20.000	0	.	.	2	11
20	20.000	0	.	.	2	10
21	24.000	0	.	.	2	9
22	24.000	0	.	.	2	8
23	28.000	0	.	.	2	7
24	30.000	0	.	.	2	6
25	31.000	0	.	.	2	5
26	34.000	0	.	.	2	4
27	35.000	0	.	.	2	3
28	35.000	0	.	.	2	2
29	35.000	0	.	.	2	1
30	36.000	0	.	.	2	0

Табела 26. Просечно преживљавање и дистрибуција пацијената по групама

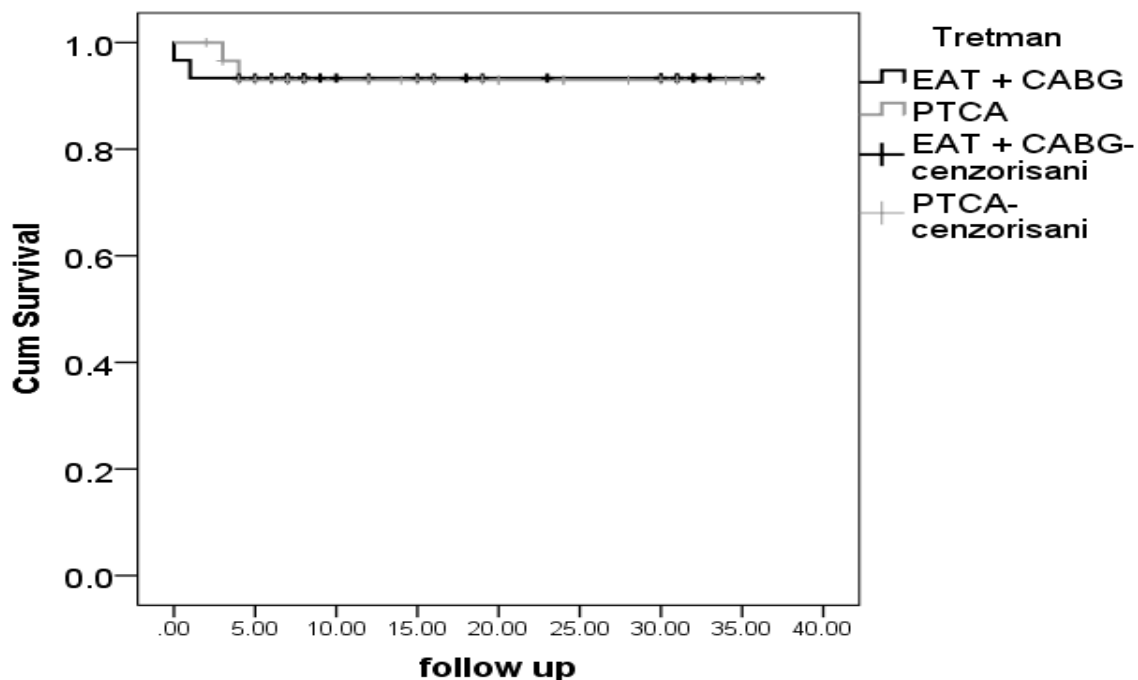
Просечно време преживљавања по групама				
група	X сред	СЕ	95% интервал поверења	
			Доња	Горња
КЕА	33.633	1.617	30.464	36.802
КАС	33.718	1.557	30.667	36.769
Укупно	33.704	1.109	31.530	35.879

Табела 27. Компарација функције преживљавања

Упоређење функције преживљавања			
	Chi-Square	ДФ	п
Лог-Ранк (Mantel-Cox)	.000	1	.993

Не постоји статистички значајна разлика у преживљавању између група ($\chi^2=0.000$; дф=1; $p=0.993$).

Дијаграм 53. Каплан Мајерова кривуља преживљавања



4.13.2. Follow up- срчане тегобе

Код два пацијента из сваке групе су се јавили болови у грудима које су лекари из примарне здравствене заштите окарактерисали као могућу ангину пекторис.

Табела 21. Дистрибуција пацијената по категорији - поновна појава срчаних сметњи

		Група		Укупно
		КАС	КЕА	
Срчане сметње	нема	27	25	52
	Ангина пекторис	2	2	4
	Срчана инсуфицијенција	1	1	2
Укупно		30	28	58

Код пацијента код кога су се појавили симптоми срчане инсуфицијенције, примењен је оптималан медикаментозни третман. Не постоји статистички значајна разлика међу групама по овој варијабли ($\chi^2 = .008$; $df=2$; $p = .996$)

4.13.3. Follow up-Неуролошка симптоматологија

Ниједан пацијент није у периоду посматрања имао озбиљније неуролошке сметње које се могу везати за претходну процедуру.

Табела 22. Дистрибуција пацијената по категорији - неуролошке сметње

		Група		Укупно
		КЕА	КАС	
Неуролошке сметње	нема	27	27	54
	Неспецифичне сметње	0	3	3
	Локалне сметње	1	0	1
Укупно		28	30	58

Један пацијент је имао локалне сметње на месту вратне инцизије, док су три пацијента из хибридне групе наводила неспецифичне симптоме у смислу повремених вртоглавица, који се не могу везивати за саму процедуру стентирања већ за медикаментозни третман хипертензије ($\chi^2 = 4.077$; $df=2$; $p = .130$).

4.13.4. Follow up-коронарна реинтервенција

Код једног пацијента из хибридне групе и три пацијента из класичне хируршке групе рађена је инвазивна хемодинамска обрада. Ни у једном случају није доказана дисфункција графтова као узрок настанка болова. Ниједан пацијент није захтевао поновну реваскуларизацију, перкутану или хируршку.

Табела 23. Дистрибуција пацијената по категорији - реинтервенција на коронарним крвним судовима

		Група		Укупно
		КЕА	КАС	
Реинтервенција на срцу	Нема	25	29	54
	ангиографија	3	1	4
Укупно		28	30	58

Код једног пацијента је учињена реоперација замене митралне валвуле због тешке митралне регургитације настале у непосредном постоперативном периоду. Не постоји статистички значајна разлика међу групама по варијабли поновне хемодинамске обраде у периоду посматрања ($p = .611$).

4.13.5. Follow up-каротидна реинтервенција

Код једног пацијента из хибридне групе рађен је контролни скенер ангиографски преглед те је показана урадна проходност стента. Код једног пацијента из хируршке групе урађена је елективна ендартеректомија каротидне артерије са друге стране врата.

Табела 24. Дистрибуција пацијената по категорији - реинтервенција на каротидним крвним судовима

		Група		Укупно
		КЕА	КАС	
Реинтервенција на каротидним артеријама	0	27	29	56
	ЦТ	0	1	1
	Контралатерална операција	1	0	1
Укупно		28	30	58

Не постоји статистички значајна разлика међу групама по овој варијабли ($\chi^2= 2.000$; дф=2;п= .368).

5. Дискусија

Иако постоје научни докази о јасној повезаности појаве каротидне болести код кардиохируршких болесника и шлога након срчаних операција, и даље не постоји консензус у вези третмана ових пацијената¹⁷⁰. Погледи научника се дијаметрално разликују и крећу од потпуног игнорисања каротидне болести, преко одвојених операција до комбинованих, симултаних процедура.

Ова студија, је по нашим досадашњим сазнањима, прва рандомизована, проспективна студија у којој се пореде ефикасност и безбедност два различита третмана за лечење каротидне болести, перкутани и хируршки, код пацијената код којих је неопходно урадити симултану каротидну и коронарну реваскуларизацију.

Добијени резултати студије, према потичу са малог узорка, потврђују да су оба метода лечења безбедна.

Два болесника из хируршке групе су преминула током иницијалне хоспитализације. Није нађена статистички значајна разлика између група у односу на морталитет ($p=0.492$). Један пацијент је преминуо од последица тешког možданог удара и коматозног стања. Други пацијент је преминуо од последица тешке дубоке инфекције медијастинума. Не постоји статистички значајна разлика између група по варијабли узрочника морталитета ($\chi^2=2.069$; $df=2$; $p=0.355$).

Један пацијент из хибридне групе је претрпео периперативни инфаркт миокарда, праћен хемодинамском нестабилношћу и променама у ЕКГ-у. Првог постоперативног дана је учињена контролна ангиографија која је указала на оклузију унутрашње торакалне артерије. Одлучено је да се пацијент третира конзервативно те је пласирана интрааортална балон пумпа и пуна антикоагулантна и антиагрегациона терапија. Међу групама, не постоји статистички значајна разлика по категорији инфаркта миокарда ($p=1.000$).

У класичној хируршкој групи четири пацијента су претрпела možдани удар, док је у хибридној групи је код једне болеснице забележена ова компликација. Код свих пацијентата је учињен скенер крвних судова централног нервног система и потврђена је дијагноза možдане исхемије. У свих пет случајева инзулта, сумња у постојање možдане секвеле је постављена по буђењу пацијента из опште анестезије.

Одмах је извршен неуролошки преглед и постављена индикација за скенер ангиографско испитивање. Код два пацијента из прве групе, у питању је био мањи инзулт те су пацијенти без секвела напустили болничко лечење. Код једног пацијента је заостала блага хемипареа горњег екстремитета а код другог је у питању био транзиторни поремећај говора са потпуном резолуцијом у тренутку отпуста.

Остала два пацијента из хируршке и један из хибридне групе су после продужене хоспитализације упућена на даљу рехабилитацију у неком од одговарајућих центара. У хибридној групи је у два наврата дошло до појаве транзиторног исхемијског напада током стентирања и то су, једина два нежељена догађаја настала у току процедуре а као резултат самог акта стентирања. Код оба пацијента је дошло, након пар минута, до потпуне резолуције симптома, те су у добром општем стању отпуштени са клинике након 24-часовне хоспитализације. Оба болесника су након месец дана, примљена на Институт и успешно оперисана због коронарне болести. Контролни преоперативни доплер-сонографски преглед каротидних артерија је био уредан. Један болесник из хибридне групе је показивао знаке екстремне дезоријентације и раздражљивости која је трајала и две недеље након операције. Учињен је контролни скенер ангиографски преглед који није показао постојање свеже лезије на централном нервном систему. Након више-недељне хоспитализације, стање се поправило и болесник бива отпуштен са клинике.

Не постоји статистички сигнификантна разлика међу групама по категорији неуролошког дефицита ($\chi^2= 4.800$; $df=3$; $p= .187$).

Симултана хибридна интервенција која се састоји од перкутане дилатације и стентирања каротидне артерије и миокардне хируршке реваскуларизације је била описана у другим радовима, а од недавно се намеће као равноправна опција у лечењу комбиноване тешке каротидне и коронарне болести. Прву студију у којој се помиње оваква опција лечења је објавио Зиада са сарадницима, 2005 године¹⁷¹. Истраживање је рађено у периоду од 1997 до 2002 године и њиме је обухваћено укупно 167 пацијената. У групи са комбинованом перкутаном и хируршком реваскуларизацијом забележена је нижа стопа инфаркта и шлога (5% версус 19%, $p=0.02$). Закључак студије је био, да су пацијенти код којих је рађена хибридна хирургија имали

супериорне резултате у односу на хируршку групу. Ипак, овде није била у питању права симултана, хибридна интервенција јер су аутори одлагали срчану операцију за неколико дана. Прве забелешке о правој комбинованој перкутаној и хируршкој реваскуларизацији је објавио Луиђи Ђиаријело са Тор Вергата Универзитета у Риму 2006 године¹⁷². Овом студијом је било обухваћено 10 пацијената који су били, у истом дану, подвргнути перкутаној каротидној интервенцији и хируршком аортокоронарном премошћавању. Није забележен ни један смртни исход а само један пацијент је имао транзиторни исхемијски атак током стентирања али је успешно оперисан и отпуштен са клинике. Овакви охрабрујући резултати су навели Ђиаријелија да настави са оваквом праксом и започне проспективну студију под називом (ШАРП- SHARP)¹⁷³. У овој студији, која је обухватила 101 пацијента, рана инциденца морталитета, можданог удара и инфаркта миокарда је износила 4%. Ово истраживање је, као и многа друга, обухватало само пацијенте високог ризика који су имали еуро-скор (Euroscore) већи од 5. Такође су у студију уврштени болесници код којих је урађена и нека од валвуларних интервенција (репарација или замена), што само по себи додатно повећава морбидитет и морталитет након срчане операције¹⁷⁴. Поредећи са другим радовима, у нашој студији је реч о групи елективних срчаних пацијената са релативно малом предикцијом периоперативног ризика (Euroscore је износио 3.3190 ± 2.15394 за ЦЕА групу и 2.5130 ± 1.48169 за ЦАС групу, $d_f=58$, $p=0.097$).

Резултати SHARP студије се подударaju и са резултатима других истраживања. Још 2007 године Мендиз са сарадницима је објавио резултате синхроног каротидног стентирања и аортокоронарног бајпаса¹⁷⁵. Овом студијом је обухваћено 30 пацијената лечених на овај начин. Три пацијента су преминула, код једног је регистрован транзиторни исхемијски атак а није било забележених случајева можданог удара или инфаркта миокарда. Као и претходно наведена студија Ђиаријелија, и ова је обухватила само високо ризичне пацијенте. Гуера и сарадници су 2009 године објавили рад у коме су објавили резултате лечења 23 консекутивна пацијента на клиници за кардиоваскуларну медицину у месту Вила Нова де Гаија у Португалу¹⁷⁶. И поред чињенице, да су то били високо ризични и хитни пацијенти, забележен је само један смртни исход (инциденца морталитета је 4.3%), а није забележена ниједна

неуролошка компликација. У нашој студији у току 30 дана од операције није забележен ниједан смртни случај.

У исто време, током 2009 године, група истраживача окупљених око Паломба је публиковала резултате симултане хибридне интервенције¹⁷⁷. У овом случају, аутори су, по први пут, користили хибридну салу и општу анестезију за симултано извођење обе процедуре. Сви пацијенти су током каротидног стентирања примали аспирин и хепарин. Уколико би код пацијента био детектован значајан тортуозитет артерија врата или тешка аорто-илијачна оклузивна болест, уобичајени феморални приступ је бивао замењен за директни, кроз малу (3цм) цервикотомију. Двострука антиагрегациона терапија је започињана убрзо након кардиохируршке интервенције. Током првих тридесет дана од интервенције, стопа морталитета и инфаркта миокарда је износила 0%. Код једног пацијента је забележен контралатерални мождани удар (4.5%). То је био случај, где је каротидно стентирање учињено кроз цервикотомију а код пацијента је поред аорткоронарног бајпаса, додатно замењена и митрална валвула. Није забележен ниједан случај акутне тромбозе стента нити повећаног постоперативног крварења, упркос агресивној антиагрегационој терапији.

2011 године. Велисарис и сарадници су публиковали своје резултате. Студија је, за разлику од свих претходних, била проспективна, консекутивна студија којом је обухваћено 90 пацијената¹⁷⁸. Резултати су били охрабрујући. Забележен је један смртни случај и један мождани удар. Комбинована инциденца морталитета и шлога је износила 2.2%. Такође није забележен ниједан случај инфаркта миокарда.

Ако спомињемо студије, које су највише допринеле порасту популарности ове нове методе морамо навести и рад Ван Хејдена објављен током 2011 године¹⁷⁹. У питању је, такође, била проспективна консекутивна студија са резултатима добијеним на 57 пацијената. Комбинована инциденца морталитета, шлога и инфаркта миокарда је износила 12.3%, док је инциденца морталитета и шлога износила 3.5% у току 30-дневног периода праћења. Као што се из приложеног види, све студије су рађене на малом броју пацијената, а морталитет и инциденца неуролошких компликација су се

кретали у распону од 2.2% до 8.1%^{172 173 176 175 179}. Инциденце других постоперативних компликација су биле без великог значаја.

У дизајнирању студије, водили смо се искуствима наше клинике, у лечењу ове групе пацијената. Још 1998 године, Перић је са сарадницима објавио резултате ретроспективне обсервационе студије која се бавила проблематиком лечења тешке комбиноване каротидне и коронарне болести¹⁸⁰. У питању су били пацијенти оперисани током деведесетих година прошлог века. Перић је упоређивао резултате комбиноване хируршке реваскуларизације, са резултатима операција у два времена и реверзних интервенција, такође, одвојених одређеним временским интервалом. Интрахоспитални морталитет за целу групу пацијената је износио 5.5% (6,2% за оперисане симултано, 7.8% за оперисане такозваном (Stage) процедуром и 0% за оне оперисане реверзном процедуром. Значајни морбидитет (шлог и инфаркт миокарда) се појавио у 7.5% случајева, и то највише у симултаној групи 8.3% па 7.8% код оперисаних у два времена и напослетку 6% код реверзне групе. Анализирајући добијене резултате лечења 201 пацијента, дошло се до закључка да су неопходне рандомизоване проспективне студије да би се, са сигурношћу, одговорило на питања коју врсту каротидне интервенције и који временски оквир је боље користити.

Још раније, 1989 године, Херцер и сарадници су публиковали рад на исту тему,¹⁸¹. За ову студију рандомизована је подгрупа пацијената са нестабилном ангином пекторис и преоперативно дијагностикованом каротидном стенозом. Током петогодишњег праћења, лечено је 275 пацијената, са тешком комбинованом болешћу. Критеријум за постављање индикације за каротидну ендартеректомију је било постојање симптоматске и или тешке (преко 70%) каротидне стенозе. Само 9% (24) ових пацијената је имало стабилну коронарну болест која их је сврстала у групу рандомизовану за интервенцију у два времена.

Од ова 24 пацијента, један болесник (4.2%) је претрпео мождани удар након ендартеректомије и преминуо не дочекајући операцију аортокоронарног бајпаса. Симптоматска или тешка билатерална каротидна болест је идентификована код 122 пацијента и сви су третирани симултаном техником уз оперативни морталитет од

6.1% а, истовремено, инциденца периоперативног мозданог удара је достигла 7.1%. Осталих 129 пацијената је имало асимптоматску унилатералну тешку каротидну болест те су били рандомизовани за симултану или реверзну операцију у два времена.

Подгрупа оперисаних симултаном операцијом је имала морталитет од 4.2% а они оперисани реверзном техником су носили комбиновани морталитет од 5.3% за обе интервенције. Инциденца мозданог удара је код конкомитантних операција износила 2.8% што је било значајно мање од 14% колико је износила инциденца код реверзних одвојених интервенција (6.9% током изолованог аорткоронарног премошћавања и 7.5% код одложене каротидне ендартеректомије). Ова студија је јасно показала супериорност симултане хирургије у односу на реверзне одложене процедуре.

Током 1999 године Боргер је објавио резултате мета анализе нерандомизованих обсервационих студија које су публиковане у периоду од 1972 до 1998 године, а на основу резултата поређења симултаних и временски развојених процедура изведених у више центара¹⁸². Показан је тренд повећања ризика од шлога и смртог исхода код комбинованих операција. Резултате ове студије морамо посматрати критички из више разлога. Прво, коришћење мета-анализе за обсервационе а не рандомизоване студије знатно лимитира снагу статистичке обраде. Друго, у већини студија нестабилни пацијенти су третирани комбинованим приступом а тактика примене одвојених процедура је била резервисана за стабилне пацијенте. Главни недостатак ове студије лежи у чињеници, да су њоме, обухваћени само лечени пацијенти а не и они који су били рандомизовани па су из неког разлога елиминисани из анализе. Пример је да уколико пацијент није имао другу операцију због лошег исхода прве интервенције, бивао је изостављен из рандомизације.

Ковачевић са сарадницима је 2012 године објавио резултате симултане каротидне и коронарне интервенције¹⁸³. Студија је обухватила 835 пацијената оперисаних у периоду од 1982-2010 године. 88.3% је преоперативно било без неуролошких симптома. Морталитет, без обзира за коју процедуру се везује, забележен у студији је износио 2.3% (19 пацијената). Постоперативни неуролошки дефицит је забележен у 12.2% (102 пацијента) случајева. Од тог броја 2.2% или 18 пацијената је претрпело

велики мождани удар са секвелама а 4 пацијента (0.5%) су преминула од последица истог. У нашој студији, 4 пацијента (13.3%) , оперисана класично-хируршки, су имала инзулт а један пацијент је од последица преминуо (3.33% за морталитет са неуролошким узроком).

У мета-анализи коју је 2003 године објавио Нејлор са сарадницима, обрађени су подаци из 94 публикације које обухватају укупно 7863 процедура¹⁸⁴. 11.5% пацијената је умрло или претрпело шлог односно инфаркт миокарда. Јасно је показано да је комбиновани ризик од смрти и неуролошких компликација био мањи у студијама које су рађене између 1993-2002 године у односу на оне рађене од 1972 до 1992 године (7.2% према 10.7%). Идентификовани су следећи фактори ризика за морталитет и неуролошки морбидитет: Билатерална каротидна болест и скорашњи транзиторни исхемијски атак или мождани удар. У овој студији, један пацијент је преминуо од последица тешког можданог удара. Овај пацијент је имао контралатералну оклузију каротидне артерије. Због малог броја догађаја, није могуће изнети снажан закључак на основу ове студије. С друге стране од четири пацијената са постоперативном неуролошком симптоматологијом, само горе поменути је имао у анамнези податке о претрпљеном можданом удару пре операције.

Бирн и сарадници су, 2006 године, објавили чланак у коме су обрадили податке, добијене на узорку од 702 пацијента са асимптоматском тешком каротидном стенозом а који су лечени симултаном интервенцијом¹⁸⁵. Инциденца морталитета је износила 3.1% а комбинована инциденца морталитета и шлога је износила 4.3%. Закључено је да се ови пацијенти могу оперисати безбедно и да симултане интервенције носе мали ризик од смрти и неуролошких компликација.

Кол и сарадници су на узорку од 311 пацијената, идентификовали факторе који утичу на исход симултаних интервенција¹⁸⁶. Умрло је 19 пацијената (6.1%), инфаркт је претрпело 7 (2.25%) а мождани удар са секвелама 12 болесника (3.85%). Ако говоримо о факторима ризика наведена је само присуство калцификоване или дилатиране аорте. Скорашња студија Левија и сарадника објављена 2012 године приказује резултате лечења 80 пацијената. Код свих је учињена комбинована

каротидна ендартеректомија и миокардна реваскуларизација. Док је периоперативни морталитет износио 3.7%, комбинована инциденца морталитета, и цереброваскуларних компликација (2.5%), и инфаркта миокарда (3.7%), је достигла скоро 10%. Такође, током десетогодишњег периода праћења, 6 пацијената (7.6%) је претрпело мождани удар¹⁸⁷.

Број симултаних операција на Кардиоваскуларном Институту Дедиње је растао из године у годину, достигавши врхунац од 50 интервенција током 2006 године. Разлог лежи у томе да је број коронарних интервенција с временом растао а да је упоредо расла и просечна старост пацијената и сходно томе се, и тешка конкомитантна каротидна болест код ових болесника све чешће дијагностиковала. Нешто конзервативнији став у третману ових пацијената се може видети у статистичким подацима у наредних неколико година када укупан број опада на 38 пацијената у 2009 години, па чак до 15 у 2010 години.

Током обављања ове студије, од 2012 па до Јула 2015 године, на одељењу кардиохирургије Института за кардиоваскуларне болести Дедиње, оперисано је укупно 6016 срчаних пацијената а међу њима је идентификовано 3095 искључиво коронарних болесника. Од њих је 114 пацијената (3.68%) оперисано хируршком симултаном техником. Од овог броја, 60 пацијената је уврштено у студију. У 26 случаја (22.8%) а је забележена неуролошка компликација а у исто време 7 пацијената (6.14%) је преминуло. Већина узрочника смрти је идентификована у оквиру неуролошке или кардијалне патологије. Поређења ради у истом периоду забележен је пораст и симултаних процедура уз које је рађена и валвуларна интервенција. Урађено је 34 оваквих процедура, а парадоксално је то да је мањи број пацијената, 4(11.76%) претрпео неку од неуролошких компликација а 1 пацијент (2.94%) је преминуо.

Да би разумели проблематику симултане каротидне и коронарне хирургије морамо се осврнути на каротидне интервенције пер се. Када говоримо о еверзионој каротидној ендартеректомији, морамо нагласити, да је прва урађена на Кардиоваскуларном

Институту Дедиње далеке 1991 године а да је ова техника, од 1998 године, потпуно заменила класичну печ технику. Радак са сарадницима је 2007 године објавио рад којим су обухваћена 5034 пацијента, подељена у групу А оперисану до 1997 године и групу Б- од 1998 до 2004 године¹⁸⁸. Тотални морбидитет се кретао у опсегу 6.41%±0.47% за групу А и 4.81% ±0.53% за еверзиону групу(p<0.01). Неуролошке компликације су забележене код 2.14%±0.31% за групу А и 1.23%±0.29% (p<0.01). Морталитет у групи А је био 1.92%±0.24% а за групу Б 1.36%±0.50% (p<0.05). Резултати указују на тренд смањења периоперативног морталитета и морбидитета и поред релативно високе инциденце шлога. Овако велика серија пацијената и конкурентни резултати указују на велику стручност и експертизу са којом лекари одељења за васкуларну хирургију приступају лечењу каротидне патологије. Управо овако велико искуство је изузетно помогло у решавању многих отворених питања и у дизајнирању овог истраживања.

2012 године је објављен још један чланак од стране Радака и сарадника са резултатима еверзионе каротидне ендартеректомије рађене на 9897 пацијената¹⁸⁹. У њиховој групи, само 2.1% пацијената је било без неуролошких симптома пре операције. Показан је тренд смањења периоперативног неуролошког морбидитета на 1.1% а тотални морбидитет је износио 3.9%. Сличан тренд је показан и за неуролошки морталитет, 0.3% а тотални морталитет се значајно редуковао, на 0.8% крајем 2010 године. Највећи број интервенција је урађен у општој анестезији, без употребе интралуминалног шанта.

У више наврата, постављено је питање, да ли би резултати хируршке ендартеректомије били бољи уколико би се више користила регионална уместо опште анестезије. 2012 године изашао је чланак Шехтера и сарадника који анализира резултате ендартеректомије рађене у условима регионалне и опште анестезије¹⁹⁰. Обухваћено је 24716 пацијената. Инциденца компликација је била приближно иста у обе групе испитиваних (2.8% за регионалну према 3.6% за општу анестезију, P= 0.07). Закључено је да врста анестезије не утиче значајно на исход лечења али да може утицати на укупну цену третмана и хоспитализације јер су пацијенти у групи

регионалне анестезије имали краће време операције и анестезије као и значајно краће време хоспитализације. Ови закључци су били основа за доношење препорука за лечење од стране Комитета за унапређење резултата лечења Америчког Колеца Хирурга.

Сличне закључке су изнели и Унић и сарадници у чланку објављеном 2013 године¹⁹¹. Анализом резултата публикованих у више светских серија дошло се до закључка да нема доказа о предности коришћења неке од техника анестезије. Закључено је да регионална анестезија може имати неку предност само код контралатералне каротидне оклузије. У сваком случају, коју год технику анестезије изабрали, церебрални крвни проток мора бити оптималан, кардијални стрес минимализован а ризик од исхемије смањен оптимализацијом нормалног или високог перфузионог притиска.

Половином прошле декаде, каротидно стентирање је добило на популарности, како у свету, тако и код нас. Почев од 2000 године, на нашем Институту је овом методом лечено преко 800 пацијената. Од тога је 320 комбиновано са другим ендоваскуларним процедурама и то 130 са дилатацијом коронарних артерија (40% од укупног броја ЦАС процедура), 160 (48%) са дилатацијом других супраортних грана а 12% је комбиновано са другим периферним дилатацијама. С тим у вези изашле су две публикације које су заокупиле пажњу научне јавности. Сагић и сарадници су 2011 објавили приказ случаја успешног симултаног стентирања каротидне артерије и главног стабла леве коронарне артерије¹⁹². Радак и сарадници су, 2014 године, публиковали рад у коме су наведени резултати стентирања каротидних артерија које су након ендартеректомије, имале знаке сигнификантне рестенозе¹⁹³. Анализирано је 319 пацијената (220 симптоматских и 99 без симптома). Испитивање је обухватило период од 2002 до 2012 године. Технички успех је постигнут код 99.7% пацијената. Транзиторни исхемијски атак се јавио код 2.8% а мождани удар код 1.6% болесника. У једном случају, забележена је рана тромбоза стента (0.3%) а пацијент је морао бити хитно оперисан. Током дугогодишњег периода праћења, није забележен ниједан

случај појаве неуролошких компликација, укупна смртност је износила 3.13% а рекурентна стеноза се јавила у 4.4% пацијената.

Перкутана каротидна ревакуларизација код кардиохируршких болесника је на нашој клиници, дуго времена, извођена тако што је претходила срчаној операцији, као – Stage- процедура. Најпре би се код болесника урадила перкутана каротидна дилатација са имплантацијом стента а затим, након минимум 4 недеље и кардијална операција. Овај период од месец дана се показао неопходним због обавезне примене двојне антиагрегационе терапије, која додатно повећава ризик од крварења током срчане операције. С тим у вези, у случају погоршања тегоба, хитна кардиохируршка интервенција је морала бити изведена уз већи периоперативни ризик за крварење, реинтервенцију и мултипле трансфузије. У међувремену је публиковано више студија где су изнесени резултати овог хируршког приступа.

Рандал и сарадници су 2006 године публиковали резултате проспективне консекутивне студије у коју су уврштена 52 пацијента¹⁹⁴. Обрађени су резултати тзв. процедура у два времена. Каротидно стентирање је претходило срчаној операцији за период од четири недеље. Нису забележене неуролошке компликације а један пацијент је преминуо након срчане операције. Током тридесетодневног праћења, троје је преминуло а друго троје је претрпело мождани удар. Комбинована инциденца шлога и смртог исхода је износила 11.5%. Још три пацијента су преминула чекајући срчану операцију и то од инфаркта миокарда. Перић и сарадници су у свом раду објављеном 1998 године, навели да су, од 103 пацијента који су након каротидне ендартеректомије чекали коронарну операцију, 4 (3.88%) пацијента добила фатални инфаркт миокарда и преминула¹⁸⁰. Поменути болесници су преоперативно имали стабилну ангину пекторис, и поред тога, срчани удар који се јављао просечно у интервалу од трећег до шестог дана после каротидне интервенције је био, за све поменуте, фаталан. Ово још једном показује значај стања коронарне циркулације и њен утицај на исход каротидне ендартеректомије и на протективно деловање аортокоронарног бајпаса на резултат лечења, и пре свега правилан избор временског оквира у коме ће ове две интервенције бити урађене.

Ван Хејден и сарадници су 2007 године, изнели резултате лечења болесника са комбинованом асимптоматском каротидном болешћу и ангином пекторис, лечених

хибридном процедуром у два времена. У студију је уврштено 356 болесника¹⁹⁵. Процедурални успех је забележен у 97.7% случајева. Комбиновани неуролошки морбидитет и морталитет је забележен у 4.8% случајева (17 пацијената). Стопа инфаркта миокарда у интервалу између каротидне интервенције и коронарне операције је износила 2.0% (7 пацијената) а комбинована инциденца шлога, инфаркта и смртог исхода је 6.7% (24 пацијента). Мора се напоменути, да је дистална антиемболијска заштита коришћена у свега 40% случајева.

Гузман и сарадници су објавили резултате мета-анализе 2008 године¹⁹⁶. Обухваћено је 6 савремених студија са укупно 277 пацијената. Просечно време од каротидног стентирања до срчане операције је износило 32 дана. Инциденца шлога и смртог исхода након стентирања је износила 4.7%, док је након аорткоронарног премощавања, само 6 (2.2%) пацијената претрпело периоперативни мождани удар. Укупна комбинована инциденца смрти и шлога, рачунајући обе интервенције, је износила 12.3%. Овакав налаз је потврдио да је каротидна стеноза, пер се, независни предиктор лошег исхода лечења.

1996 године Бабатаси и сарадници су публиковали резултате студије која се бави истом проблематиком, у коју је било уврштено 10 пацијената¹⁹⁷. Они су сви били подвргнути перкутаној каротидној интервенцији а срчана операција је следила након просечно 17.4 дана. Није било смртних исхода а један пацијент је претрпео пролазну хемианопсију. Охрабрени овим резултатима, они су наставили са овом праксом и 1999 године излази рад којим је обухваћено још 26 пацијената оперисаних на истоветан начин¹⁹⁸. Овог пута је интервал између операција продужен на 24.3 дана. Током периода праћења просечног трајања 23 месеца, један пацијент је имао симптоме привремене хемианопсије а два пацијента су имала доплер сонографски верификовану рестенозу на месту стента.

Вредна помена је и студија Лопеса и сарадника, објављена 2002 године¹⁹⁹. Анализирано је 49 пацијената са тешком комбинованом каротидном и коронарном болести. Сви су третирани хибридном процедуром у два времена. Нису забележене неуролошке компликације непосредно након срчане интервенције. Четири пацијента (8%) су у року од 30 дана од срчане операције умрла, а од тога један од последица

можданог удара а два од срчане слабости. Након 27 месеци, код преживелих, није забележен ниједан случај рестенозе на месту стентирања.

Велика метаанализа Тимарана и сарадника је обухватила 27084 пацијента која су у САД лечена, током петогодишњег периода, због тешке комбиноване каротидне и коронарне болести²⁰⁰. Пацијенти оперисани симултаном хируршком техником су чинили већину 96.7% а они третирани хибридном техником у виду две временски одвојене интервенције 3% случајева. Пацијенти у другој групи су имали боље резултате третмана и то, нижу стопу постоперативног можданог удара (2.4% према 3.9%). Такође, комбинована инциденца шлога и смртог исхода је била статистички значајно мања код хибридне групе (6.9% према 8.6%, $p < 0.01$). Укупна стопа морталитета је била истоветна за обе испитиване групе (5.2% према 5.4%). Након стратификације ризика, хируршка група је имала 62% повећани ризик од церебралних компликација (OR 1.62%, 95% интервал поверења, 1.1-2.5, $p = .02$). Са друге стране, није нађена значајнија разлика у ризику од комбинованог шлога и морталитета (OR 1.26, 95% интервал поверења, 0.9-1.6, $p = NS$).

Због горе наведених чињеница, каротидно стентирање, постаје временом, све заступљеније у третману пацијената са тешком комбинованом болешћу. Тренд лечења у току једне хоспитализације и покушај елиминације ризика од инфаркта миокарда у периоду између две процедуре, су представљали снажан мотив, који је нагнао истраживаче да прво скрате период између две интервенције а затим и да га потпуно елиминишу дизајнирањем праве хибридне процедуре. Да би овако нешто било изводљиво, морали би постојати одговарајући услови у институцији у којој се лече ови пацијенти. Институт Дедиње је пример, где постојање васкуларне и кардиохирургије уз снажну подршку интервентне радиологије и кардиологије уопште, омогућава извођење оваквих комбинованих процедура.

Данас, уопштено гледајући, популација пацијената који су кандидати за аортокоронарно премошћавање је све старија, а код њих је повећана инциденца тешке каротидне болести. Беренс је објавио резултате истраживања давне 1992 године¹⁵⁰. Још тада је објављен податак да инциденца тешке каротидне болести међу пацијентима који су били индиковани за аортокоронарни бајпас износи 6-12%. Ови пацијенти имају три пута већи ризик од настанка неуролошких компликација чак и у

случају да преоперативно нису имали неуролошких симптома²⁰¹. Више студија је показало, да се инциденца можданог удара након аортокоронарног премошћавања, код пацијената са асимптоматском каротидном стенозом креће од 3-11%²⁰².

Висок је проценат и оних који имају дифузну коронарну болест, високи SYNTAX скор и имају све израженију симптоматологију. Сви ови фактори утичу на фаворизовање симултане каротидне и коронарне интервенције као методе избора у лечењу тешке каротидне и коронарне болести.

Познато је и да је код операција које раздваја одређени временски интервал, где каротидна интервенција претходи коронарној, повећана инциденца инфаркта миокарда²⁰³. Гопалдас и сарадници су анализирали базу података од 1998 до 2007 године. Обухваћено је 6153 пацијента који су пре или после аортокоронарног премошћавања оперисани због тешке каротидне болести. Другу групу од 16639 пацијената су чинили они оперисани симултано. Забележени морталитет је износио 4.2% према 4.5% а стопа неуролошких компликација 3.5% и 3.9% ($p > 0.7$ за обе варијабле). У првој групи је забележена већа стопа морбидитета, како кардијалних (48.4% према 42.6%; OR] 1.8; 95% интервал поверења, 1.5 to 2.2; $p < 0.001$), тако и респираторних (OR, 1.2; 95% CI, 1.1 до 1.3; $p = 0.001$), бубрежних компликација (OR, 1.2; 95% CI, 1.1 до 1.3; $p = 0.001$), и инфекција ране (OR, 2.1; 95% CI, 1.8 до 2.4; $p < 0.001$). У групи пацијената оперисаних симултано, употреба вантелесног крвотока је утицала на повећање ризика од шлога (OR, 1.6; 95% CI, 1.3 to 1.9; $p < 0.001$).

Изнет је закључак да је операција у два времена скопчана са већим ризиком од компликација а да употреба машине срце-плућа током аортокоронарног бајпаса повећава ризик од шлога.

С друге стране, код интервенција где срчана операција претходи каротидној, инциденца неуролошког дефицита је значајно већа^{203 204}.

Обзиром на комплексност проблематике, сугерисано је да је јако тешко дизајнирати дијагностички и хируршки протокол који би био адекватан за све клиничке ситуације.

Ипак, евидентно је да и комбиноване процедуре носе са собом повећани ризик од појаве морбидитета и морталитета.

Ови наводи су исцрпно анализирани у ретроспективној студији рађеној на клиници у

Кливленду, где је обухваћено 350 пацијената са тешком комбинованом каротидном и коронарном болешћу, лечених у периоду од 1997. до 2009. године. Од укупног броја, 45 пацијената је третирано хируршки у два времена, 195 симултано а 110 хибридном интервенцијом, такође, у два времена. Симултана хируршка реваскуларизација и хибридна интервенција у два времена су биле супериорне у односу на двојну хируршку реваскуларизацију урађену у виду временски раздвојене процедуре²⁰⁵. Разлог је лежао у високој инциденци инфаркта миокарда у периоду између две интервенције.

Такође, хибридна –Staged- процедура је носила статистички значајно мањи ризик од нежељених догађаја и од хируршке реваскуларизације урађене у два времена (кориговани интервал ризика: 0.33; 95% интервал поверења: 0.15 до 0.77; $p = 0.01$) и од симултане хируршке интервенције (кориговани OR: 0.35; 95% интервал поверења: 0.18 до 0.70; $p = 0.003$). Хируршка каротидна ендартеректомија рађена пре коронарне операције је носила значајно већи степен морбидитета због веће инциденце инфаркта миокарда који се јављао у периоду између две интервенције, и та стопа је била значајно већа у односу на хибридную групу где је коронарна перкутана интервенција претходила срчаној операцији. Анализирајући друге студије, дошло се до закључка да и други показатељи говоре у прилог супериорности хибридне интервенције рађене у различитом временском опсегу^{200 205 206}.

Као што је већ наглашено, увођењем каротидног стентирања у свакодневну клиничку праксу, појавиле су се нове опције лечења пацијената са тешком комбинованом болешћу. Ипак, постоји још увек неколико отворених питања и сумњи везаних за ову процедуру. Прво, проблем антикоагулантне и антиагрегационе терапије, затим, хемодинамска нестабилност током извођења саме процедуре и непосредно после а такође и дугогодишња ефикасност односно резултати стентирања посматрани у дужем временском интервалу. С друге стране, постоје и бројне предности када је стентирање у питању. За процедурални успех не треба чекати буђење пацијента, јер се интервенција ради у локалној анестезији. значајно се скраћује дужина хоспитализације, мања је инвазивност процедуре а не треба занемарити и козметски ефекат²⁰⁷.

Ефикасност и безбедност каротидног стентирања и поређење са резултатима каротидне ендартеректомије су минуциозно анализирани у више метаанализа и клиничких студија^{174 208}. У студији Лија и сарадника, уврштени су резултати свих проспективних, рандомизованих, контролисаних студија публикованих од 1995 до 2010 године. Исход каротидног стентирања и или каротидне ендартеректомије је посматран кроз призму инциденце морталитета, можданог удара и инфаркта миокарда. Обрађено је 13 публикација са укупно 7501 пацијентом. Ризик од церебралне компликације или смрти је био статистички значајно виши за перкутану интервенцију (OR = 1.57; 95% интервал поверења -CI = 1.11-2.22). Ова статистичка разлика је била још израженија код симптоматских пацијената (OR = 1.89; 95% CI = 1.48-2.41). Током периода од једне године након интервенције, ова разлика је губила на снази (OR = 1.12; 95% CI = 0.55-2.30). У дубљој анализи, забележени резултати у року од 30 дана од интервенције, односно ризик од смртог исхода и већег можданог удара са секвелама је био сличан у обе групе пацијената (морталитет: OR = 1.43; 95% CI = 0.85-2.40; мождани удар: OR = 1.28; 95% CI = 0.89-1.83), док је ризик од неуролошке компликације која не оставља последице био далеко већи у групи леченој стентирањем (OR = 1.87; 95% CI = 1.40-2.50). Ризик од инфаркта миокарда током првих 30 дана, као и током прве године након интервенције, је статистички сигнификантно мањи у овој групи пацијената. Донет је закључак, да се ове процедуре требају посматрати комплементарно, а не као два супростављена вида лечења, и да је неопходна пажљива селекција пацијената базирана на индивидуализованом принципу.

Мета-анализа коју су спровели Економопулос и сарадници је обрађивала резултате тринаест рандомизованих студија. Уврштено је укупно 3723 хируршких пацијената и 3754 болесника третираних перкутаном техником²⁰⁸. Што се тиче краткорочних резултата, стентирање је било повезано са повишеним ризиком од неуролошких компликација и већим комбинованим ризиком од шлога и смртог исхода. Дугорочно гледано, резултати перкутане технике реваскуларизације су показивали лош тренд, у смислу све веће инциденце неуролошких компликација посматраних самостално или у комбинацији са смртним исходом. Код пацијената лечених хируршком техником, нађена је већа стопа инфаркта миокарда и озледе кранијалних

нерава.

Дугорочно посматрано, перкутана реваскуларизација је била повезана са статистички значајно већим ризиком од шлога (OR, 1.37; 95% CI, 1.13 до 1.65) и већим комбинованим ризиком од шлога и смрти (OR, 1.25; 95% CI, 1.06 до 1.48). Ова разлика је била евидентна, посматрајући пацијенате обе групе који су у време истраживања имали преко 68 година а нешто мања разлика међу групама је била нотирана, када су издвојени болесници млађи од 68 година. Метарегресија није открила посебан утицај појединих фактора, као што су, различитост резултата код асимптоматских и симптоматских пацијената, коришћење дисталне антиемболијске заштите, кривуља учења, итд.

Што се дугорочних резултата тиче, рађено је више рандомизованих студија чији је примарни циљ истраживања био усресређен на поређење морталитета, морбидитета и инциденце значајне рестенозе артерије, између каротидног стентирања са једне стране и ендартеректомије са друге стране. У студији (SPACE) поменути резултати су поређени након две године после интервенције²⁰⁹. Обухваћени су симптоматски пацијенти са тешком каротидном стенозом (преко 70%), лечени у периоду од марта 2001. до фебруара 2006. године. Пацијенти су рандомизовани за стентирање и хируршку реваскуларизацију а примарни циљ студије је био: инциденца рекурентне каротидне стенозе од најмање 70%. Клиничко и доплер-сонографско праћење је обављено од стране неуролога. Укупан број болесника је износио 1214, распоређених у две групе и то- 613 у ендоваскуларној а 601 у хируршкој групи.

Анализом резултата, није нађена статистички значајна разлика у инциденци ипсилатералног исхемијског можданог удара до максимално две године након интервенције као ни поређење било каквог перипроцедуралног шлога или смртног исхода за ове две групе болесника. (намера лечења 9.5%према 8.8%; однос ризика (HR) 1.10, 95%CI 0.75 према 1.61; $p=0.62$; према протоколу 9.4%vs 7.8%; HR 1.23, 95%CI 0.82 to 1.83; лог ранк $p=0.31$). У обе анализиране популације, према намери лечења и према протоколу, рекурентна стеноза од 70% и више, се појавила много чешће у групи леченој перкутаном методом у поређењу са хируршком групом и то 10.7% према 4.6% ($p=0.0009$) и 11.1% према 4.6% ($p=0.0007$). Само у два случаја, рестеноза је узроковала поновну појаву симптома у пацијента. Након двогодишњег

посматрања, инциденца рекурентног ипсилатералног можданог удара је била слична у обе посматране групе. С друге стране, инциденца рекурентне каротидне стенозе након две године праћења, дефинисана ултразвучном техником, је била сигнификантно већа, након каротидног стентирања. Али интерпретација овог резултата је под знаком питања, јер се не може искључити чињеница да се, ултразвучно дефинисана стеноза унутар стента, обично преувеличава.

У нашој студији, није било случајева рестенозе на месту постављеног каротидног стента и појаве неуролошке симптоматологије у првих 36 месеци од процедуре.

Мас и сарадници су 2008 године објавили резултате рандомизоване студије (EVA-3S) у којој су праћени ефекти стентирања каротидне артерије и поређени са резултатима хируршке реваскуларизације након периода од четири године⁸⁵.

У питању је мултицентрична, рандомизована, отворена, слепа неинфериорна студија. Обухваћено је 527 пацијената са каротидном стенозом од минимум 60%, који су имали симптоме од стране централног нервног система. Примарни циљ истраживања је обухватио поређење инциденце перипроцедураног шлога или смртог исхода до 30 дана од процедуре. Дефинисани су и секундарни циљеви студије а то су композитна инциденца смрти и шлога и било која врста непроцедуралног шлога или смрти током четворогодишњег периода праћења. Бележени су, такође, било која врста шлога или перипроцедурална смрт пацијента као и инциденца фаталног или можданог удара са секвелама. 262 пацијента су рандомизована у хируршку а 265 у ендоваскуларну групу. Кумулативни ризик од перипроцедураног шлога или смрти и непроцедураног ипсилатералног шлога након 4 године праћења је био статистички значајно виши у групи стентираних у односу на хируршке пацијенте (11.1% према 6.2%, однос ризика [HR] 1.97, 95% CI 1.06-3.67; $p=0.03$). Однос ризика за перипроцедурани шлог са секвелама или смртни исход и непроцедурални фатални или велики ипсилатерални мождани удар је износио 2.00 (0.75-5.33; $p=0.17$). Функционалном анализом ризика, добијени резултати су показали да су разлике, које се јављају током четворогодишњег праћења, везане за већи перипроцедурални ризик код каротидног стентирања у односу на хируршку реваскуларизацију (до 30 дана од процедуре). Након овог периода, ризик од ипсилатералног шлога је био релативно мали и без значајније разлике у обе

посматране групе пацијената. За било коју цереброваскуларну компликацију или перипроцедурални смртни исход, стопа ризика је била 1.77 (1.03-3.02; $p=0.04$). А ако је посматрана било која неуролошка компликација или морталитет, однос ризика (HR) је износио 1.39 (0.96-2.00; $p=0.08$).

Ова студија је указала да је каротидно стентирање једнако ефикасно као и каротидна ендартеректомија у средњерочној превенцији можданог удара али је и даље потребно радити на унапређењу сигурности саме процедуре стентирања, и да ће, тек тада, стентирање моћи да постане права алтернатива за каротидну ендартеректомију код симптоматских пацијената.

Већ поменута мета-анализа Лија и сарадника је показала да су резултати стентирања и хируршке реваскуларизације компарабилни¹⁷⁴. Ти резултати се подударају и са резултатима истраживања Брота и сарадника. Они су дали значајан допринос у решавању ове горуће пролематике публикавањем студије под називом CREST⁸⁵. Примарни композитни циљеви истраживања су били шлог, инфаркт миокарда или смртни исход, из било ког разлога, током саме процедуре или појава ипсилатералног шлога у року од четири године, након рандомизације. Идентификована су 2502 пацијента, који су просечно праћени 2.5 године. Нису нађене статистички значајне разлике у примарним циљевима истраживања током четворогодишњег периода праћења између ендоваскуларне и хируршке групе пацијената (7.2% и 6.8%; однос ризика код стентираних, 1.11; 95% интервал поверења, 0.81 to 1.51; $P=0.51$). Није нађена значајна разлика у инциденци примарних циљева, када су додатно анализирани подгрупе симптоматских и асимптоматских пацијената ($P=0.84$) и пола болесника ($P=0.34$). Инциденца шлога и морталитета након четири године је износила 6.4% у групи стентираних а 4.7% у хируршкој групи (однос ризика, 1.50; $P=0.03$); код симптоматских пацијената 8.0% и 6.4% (однос ризика, 1.37; $P=0.14$), а у подгрупи асимптоматских болесника 4.5% и 2.7% (однос ризика, 1.86; $P=0.07$). Инциденца, појединачно сваког, перипроцедуралног примарног циља посматрања је показала значајну различитост међу групама: за смртни исход (0.7% према 0.3%, $P=0.18$), за шлог (4.1% према 2.3%, $P=0.01$), и за инфаркт миокарда (1.1% према 2.3%,

P=0.03). Након периода од тридесет дана инциденца ипсилатералног шлога је била релативно ниска и слична за обе анализиране групе (2.0% и 2.4%; P=0.85).

Посматрајући резултате током периода праћења током наше студије, два пацијента из хибридне групе су преминула али ни у једном случају се узрок смрти не може уврстити у кардиоваскуларну патологију. Код једног пацијента је после дуготрајне исцрпљујуће дијареје дошло до развића мултиорганске инсуфицијенције а код другог је у питању била пнеумонија која је довела до тешке респираторне инсуфицијенције. Анализом резултата није уочена статистички значајна разлика међу групама у категорији преживљавања (p=0.993).

У току периода посматрања од максимум 36 месеци, није забележен ниједан неуролошки дефицит. Три пацијента су наводила да имају неспецифичне сметње које се нису могле везати за процедуру стентирања. Болесници су позвани на Институт ради контролног доплер сонографског испитивања, које је у сва три случаја било уредно.

Такође, није било случајева инфаркта миокарда, током истог периода. Срчане сметње су нотирани у три случаја. Код два пацијента је постављена сумња на поновну појаву ангине пекторис а код једног су се развили знаци срчане инсуфицијенције. Коронарна ангиографија је урађена у два случаја и утврђена је уредна пролазност графтова код оба болесника.

Утицај развића и имплементације дисталне антиемболијске протекције на резултате каротидног стентирања је обрађен у рандомизованој студији, под називом SAPPHERE²¹⁰. Ово истраживање је обухватило искључиво високо ризичне пацијенте. Поређени су резултати стентирања уз употребу антиемболијске заштите и хируршки лечених болесника. Уврштено је укупно 334 пацијената, који су због коморбидитета носили већи периоперативни ризик за хируршко решавање каротидне болести, а истовремено су имали симптоматску каротидну стенозу од минимум 50% или асимптоматску стенозу од 80% и више. Примарни циљеви ове студије су били следећи: поређење кумулативне инциденце великих кардиоваскуларних догађаја у току прве године од интервенције- комбинована инциденца смртог исхода, шлога или инфаркта миокарда током тридесет дана од интервенције или инциденца морталитета или шлога од 31-ог дана до навршене прве године након

ендартеректомије или стентирања. Примарни анализирани чиниоци морбидитета и морталитета су се у првој групи (КАС), појавили код 20 пацијената (кумулативна инциденца 12.2%) а у групи рандомизованој за хируршку интервенцију, код 32 пацијента (кумулативна инциденца 20.1%; апсолутна разлика 7.9 процената; 95% интервал поверења, 16.4 до 0.7 процената; $p=0.004$ за неинфериорност, а $p=0.053$ за супериорност). Након једногодишњег периода праћења, потребу за реинтервенцијом је имало мање пацијената из КАС групе, у поређењу са хируршком групом (кумулативна инциденца, 0.6% према 4.3 %; $p=0.04$). Показано је да стентирање са употребом заштите од емболије није инфериорно у односу на хируршку реваскуларизацију, а носи са собом и мањи ризик од инфаркта миокарда. Антиемболијска заштита је коришћена код свих 30 пацијената током спровођења ове студије. Коришћене су различите врсте дисталних заштитних средстава и то Emboshield код 22 пацијента, Filterwall код 3 болесника као и Spider а Angioguard код једног пацијента. Средства заштите су коришћена сходно тренутној доступности.

Поставља се питање, такође, да ли је каротидно стентирање једнако успешно као хируршка реваскуларизација, код пацијената који су у скорашњем временском оквиру претрпели неки неуролошки догађај. Одговор на ово питање је покушао да да, Рантнер у својој публикацији из 2013 године²¹¹. Пацијенти су груписани у три кохорте у зависности од времена протеклог од неуролошког догађаја до интервенције (0-7 дана, 8-14 дана, и >14 дана). Посматране варијабле су биле: ризик од шлога и смртог исхода у току од месец дана након перкутане или хируршке реваскуларизације. Коришћени су подаци добијени у великим рандомизованим студијама како што су EVA-3S (Endarterectomy vs Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis), SPACE (the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy) студија, и ICSS студија (the International Carotid Stenting Study).

У анализу је уврштено 2839 пацијената. У току првих месец дана од интервенције, инциденца шлога и смртог исхода је била виша након перкутане интервенције (110/1434 [7.7%]) у поређењу са КЕА групом (54/1405 [3.8%]); релативни однос ризика, 2.0; 95% интервал поверења, 1.5-2.7). Пацијенти који су били третирани

хируршки у првих седам дана од неуролошког догађаја су имали најмању стопу периперативног шлога и морталитета (3/106 [2.8%]). За пацијенте лечене у истом периоду, перкутаном методом стопа ризика од шлога и смрти је износила 9.4% (13/138; однос ризика КАС према КЕА: 3.4; 95% интервал поверења, 1.01-11.8; коригован за године старости, пол и тип интервенције). Код пацијената третираних између 8 и 14-тог дана, стопа је износила 4% (7/208) и 8.1% (19/234), за КЕА и КАС. Задња анализирана група (преко 14 дана) је имала 4% компликација у КЕА групи (44/1091) и 7.3% у КАС групи (78/1062). Закључено је да је ризик од шлога и смрти код каротидног стентирања, највећи у првих седам дана од појаве неуролошке симптоматологије и да је рана хируршка реваскуларизација и даље суверена метода лечења ових пацијената. Наша студија није обухватала ову групу пацијената.

Већина пацијената захваћеним овом студијом је била преоперативно без неуролошких симптома. И поред ове чињенице, због сигнификантне тесне каротидне стенозе они су од стране васкуларног конзилијума, индиковани за симултану интервенцију. Дистрибуција ових пацијената по групама је била подједнака. Нешто већи број пацијената са претходним можданим ударом је рандомизацијом припао групи оперисаних класичном техником. Није нађена статистички значајна разлика између група ($\chi^2=2.182$; $df=3$; $p=0.536$).

Веома је важно поменути, да ће свакодневни напредак у технологији и побољшање дизајна стентова и њ. структуре, засигурно утицати на побољшање резултата каротидног стентирања.

Постоји још много питања на које немамо одговор, и пуно дилема, када је у питању оптималан третман пацијената са конкомитантном тешком каротидном и коронарном болести. Један од приступа је, свакако, индивидуалан, а према уваженом мишљењу оператора и лекара укључених у лечење. Резултати (CARE) регистра, говоре у прилог чињенице да је перкутана реваскуларизација чешће примењивана код пацијената са високим ризиком због коморбидитета, као што је стеноза главног стабла леве коронарне артерије, присуство сигнификантне контралатералне каротидне стенозе, и скорашњи неуролошки догађај. Хируршка реваскуларизација је чешће рађена код пацијената који су били акутно декомпензовани²¹². У питању је била ретроспективна анализа регистра пацијената који су третирани, каротидним

стентирањем или ендартеректомијом, до месец дана пре ургетне кардиохируршке процедуре. Период посматрања обухваћен у студији, је од Јануара 2005 до Априла 2010 године.

Од укупно 451 пацијента, 255 је третирано перкутаном техником а 196 оперисано стандардном техником ендартеректомије. Пацијенти третирани стентирањем, су чешће боловали од периферне артеријске болести (38.2% према 26.5%, $p < 0.01$), имали неку врсту операције на врату (5.5% према 1.0%, $p = 0.01$), зрачења вратне регије (4.3% према 1.0%, $p = 0.04$), имали болест главног стабла (34.8% према 23.5%, $p < 0.01$), неуролошку симптоматологију (45.8% према 31.3%, $p < 0.01$), претходну каротидну интервенцију (20.8% vs. 7.6%, $p < 0.01$), и више преоперативне вредности креатинина (1.3 према 1.1 мг/дл, $p = 0.02$). Закључено је, да се каротидно стентирање, све чешће, изводи код пацијената пре хитне хируршке интервенције.

Ови резултати су још једном истакли у први план, потребу за великом проспективном рандомизованом студијом, где би се поредили каротидно стентирање и каротидна ендартеректомија, нарочито у случају када је индикована конкомитантна коронарна реваскуларизација. Ово је чињеница која је водила аутора да спроведе проспективну рандомизовану студију чије резултате износи у оквиру ове тезе.

Поучени искуством Ћијаријелија и сарадника у SHARP студији као и резултатима пилот пројекта, који смо спровели на 20 наших пацијената, наставили смо са овом студијом и успели да у периоду од 3 године, рандомизујемо укупно 60 пацијената¹⁷²²¹³. Мали број испитиваних је и главни лимитирајући фактор и спречава доношење снажних закључака. Средњорочни резултати праћења ових пацијената су овде представљени. Није уочена статистички сигнификантна разлика међу групама по категорији морталитета, неуролошких и срчаних сметњи након максимално 36 месеци од операције. Резултати у нешто дужем временском оквиру ће бити анализирани благовремено да би се одговорило на питање: да ли у дужем временском интервалу постоји повећана инциденца тромбозе стента или рестенозе истог? Ћијаријели је публиковао 2014 године резултате деветогодишњег праћења 95 болесника уврштених у ШАРП (SHARP) студију²¹⁴. Просечна старост испитиване популације пацијената је износила 68.8 ± 7.8 година а од тога 79 су били болесници

мушког пола. 19% (18 пацијената) је имало преоперативну неуролошку симптоматологију, код 8.4% (8 болесника) је нотирана контралатерална оклузија а 65% (62 пацијента) је имало значајну контралатералну каротидну стенозу. Студија је започета 2005 године а анализа публикована 2014 године. Интрахоспитални морталитет је износио 2.1% а инциденца периперативног инфаркта миокарда је била 0%. Стопа појаве перипроцедуралног шлога током каротидног стентирања је, такође, износила 0%, док је инциденца транзитивног исхемијског атака била 3.2%. У нашој популацији пацијената инциденца транзитивног исхемијског атака је била нешто већа (6.66%). Општа стопа преживљавања пацијената након просечно 9 година праћења је износила $82\pm 10\%$. Процент пацијената који нису имали смртоносни инфаркт миокарда је износио $96\pm 2\%$, инфаркт миокарда $95\pm 3\%$, а неку неуролошку компликацију $90\pm 7\%$, и шлог као директну последицу стентирања 100% болесника. Закључак ове студије је био, да је хибридна стратегија лечења, односно њени резултати, компарабилна са резултатима изолованог аортокоронарног премощавања. Такође, аортокоронарни бајпас изведен одмах након каротидног стентирања, значајно смањује инциденцу постпроцедуралног инфаркта миокарда, односно исту елиминише. Добри резултати током дугог, деветогодишњег, праћења говоре у прилог успешности ове тактике лечења. Током трогодишњег праћења наших болесника, није забележен ниједна неуролошка компликација нити потреба за реваскуларизацијом каротидног слива.

Потребно је, такође, одговорити на питање: Да ли је оправдано оперисати симултано и асимптоматске пацијенте? У нашој студији 73.3% пацијената није имало неуролошке симптоме пре пријема на Институт. Чак 46.66% је имало сигнификантну билатералну каротидну болест а контралатералну оклузију 8.33% пацијената.

Ови подаци су подударни са преоперативним карактеристикама болесника уврштених у ШАРП студију²¹⁴. Инциденца периперативног неуролошког догађаја у овој студији је износила 3.33 % за мождани удар а 6.33% за транзитивног исхемијски атак док је у студији Тијаријелија 3.2% за транзитивног исхемијски атак а 0% за велики мождани удар са секвелама. Група са Кливленд Клинике је објавила рад 2011 године на ову тему²¹⁵. Закључили су, да се, већина пацијената, са асимптоматском

унилатералном каротидном стенозом од 50-99% може третирати медикаментозно у преоперативном периоду. Перкутана или хируршка каротидна ревакуларизација се може учинити након опоравка од кардијалне операције. Неуролошки симптоматски пацијенти се морају подвргнути некој од ревакуларизационих метода. Одабир између перкутане и хируршке интервенције умногоме зависи од тежине каротидне болести и ургентности коронарне операције. Што се тиче комбиноване тешке каротидне и коронарне болести саветована је хибридна перкутана уз хируршку коронарну интервенцију или симултана хируршка ревакуларизација, у зависности од нивоа локалне експертизе. Високо ризични асимптоматски пацијенти са тешком билатералном каротидном болести или контралатералном оклузијом се имају подвргнути додатном испитивању као што је МРИ да би се правилно проценила церебрална перфузиона резерва и додатно стратификовао перипроцедурални ризик. Група истраживача из Техерана је 2015 године, објавила резултате проспективне студије, у коју су уврштени пацијенти са тешком комбинованом каротидном и коронарном болешћу, рандомизовани у две групе. Прву, где је каротидна болест третирана конзервативно (112 пацијената), и, другу где је рађена хибридна перкутана каротидна и хируршка коронарна ревакуларизација (62 пацијента)²¹⁶. Анализиране су инциденце компликација стентирања, неуролошких компликација везаних за кардиохируршку процедуру, инфаркта миокарда и инциденце морталитета. Смртни исход, инфаркт миокарда или шлог се појавио у хибридној групи у стопи од 9.7% а у првој групи 6.3% (P=0.18). У хибридној групи 4 пацијента (6.4%) су претрпела ипсилатерални шлог, 2 (3.2%) инфаркт миокарда, а 3 (4.8%) су преминула. 2 смрти су директно повезане са неуролошким догађајем, а један смртни исход је настао као последица срчане слабости. У првој групи, третираној изолованим аортокоронарним бајпасом, 4 пацијента су претрпела мождани удар (3.6%), од чега 2 (1.8%) ипсилатералне локализације. Такође, 1 случај инфаркта миокарда (0.9%) и 4 смртна исхода (3.6%) су забележена након срчане операције. Од тога, 2 порекла неуролошке компликације а преостала 2 од других постоперативних компликација (медијастинитис и малигна аритмија). Закључено је, да је ризик од ипсилатералног шлога код изолованог аортокоронарног премошћавања релативно мали и да, за сада,

не постоји доказ да ће овај ризик бити мањи након профилактичког каротидног стентирања. Хибридна процедура је предложена као преферирана опција у случајевима симптоматске билатералне каротидне болести и стабилног кардијалног статуса. Ова процедура, остаје резервисана за центре са великим волуменом и операторе са великим искуством. Наши резултати и подаци добијени из ШАРП студије говоре у прилог томе, да је симултана хибридна тактика лечења безбедна када се примењује код неуролошки асимптоматских пацијената. Други врло важан закључак је, да је на клиници као што је Институт 'Дедиње', са великим бројем пацијената, великим искуством оператора оваква тактика примењена на пацијенте са малим периоперативним ризиком, сигурна и безбедна.

Да би се дао тачан одговор на постављено питање, биће потребно спровести правилно дизајнирану велику, проспективну, рандомизовану студију.

Када говоримо о другим важним факторима, који утичу на морбидитет и морталитет, инфекција након срчане операције остаје један од водећих узрочника морталитета. У овој серији, није био забележен ниједан случај дубоке инфекције медијастинума у хибридној групи, док је у хируршкој групи идентификован један случај медијастинитиса. Поменути пацијент је преминуо. Није уочена статистички значајна разлика између група ($p=1.000$).

У литератури је наведено, да је инциденца дубоке инфекције медијастинума око 5% за све групе кардиохируршких пацијената²¹⁷. У студији Кола и сарадника објављеној 2006 године наведени су подаци о инциденци медијастиналне инфекције од 2.5%. У питању је анализа 311 болесника оперисаних симултаном процедуром. Септикемија је забележена код 6 пацијената (2%)¹⁸⁶. У студији Худоровића, објављеној 2006 године, од 30 пацијената оперисаних симултано, није забележена ниједна компликација у виду медијастинитиса²¹⁸. Разлика која се појавила, посматрајући наше две групе пацијената, се не може повезати са дужином трајања вантелесног крвотока. Разлика у дужини трајања вантелесног крвотока није достигла статистички значајну разлику поређењем хибридне и хируршке групе пацијената (дф=58, $p=0.360$, Х сред за диф 7.600, $SE=8.243$, за интервал поверења од 95% од -8,901 до 24.101).

Код Левија, у већ цитираној студији, дужина кардиопулмоналног бајпаса је износила 84.3 ± 40.6 минута¹⁸⁷. У нашој студији дужина исхемијског срчаног застоја и вантелесног крвотока у хибридног групи је износила 66.87 ± 23.938 минута а у хируршкој групи 74.47 ± 38.283 минута.

Ова тврдња је подкрепљена чињеницама изнетим у раду Милана и сарадника објављеном 1995 године²¹⁹. Студија је рађена на 6459 консекутивних пацијената који су били оперисани због коронарне болести у периоду од 1987 до 1994 године. Код 1.3% (83 пацијента) је дошло до развоја медијастинитиса а од ових, 24 (29%) је умрло. Мултиваријабилном анализом, идентификовани су независни фактори ризика за инфекцију као гојазност ($P=.0002$), NYHA класа III и IV ($P=.002$), реоперација ($P=.008$), и трајање кардиопулмоналног бајпаса ($P=.05$).

Од више посматраних варијабли, атријална фибрилација се појавила у релативно високом проценту пацијената. Вредности су биле 46.66% за хируршку и 30 % за хибридне пацијенте. Није уочена статистички значајна разлика између група у односу на инциденцу појаве постоперативне атријалне фибрилације ($p=0.288$).

Ова компликација је честа након кардиохируршких интервенција и јавља се код 20% до 50% пацијената. Марисалко и сарадници су публиковали резултате обсервационе студије на 1.878 пацијената, праћених после коронарне хируршке интервенције. Појава постоперативне атријалне фибрилације је повезана са четвороструким порастом ризика од шлога, и троструким повећањем ризика од смртог исхода повезаног са кардијалним догађајем²²⁰. Идентификовано је више фактора ризика за појаву атријалне фибрилације а то су: периферна артеријска болест, ХОБП, реоперација, конкомитантна валвуларна хирургија и перикардитис. Ова аритмија се чешће јављала код мушкараца и код пацијената старијег животног доба. Јавља се најчешће у току првих пет дана од операције а медикаментозни третман амјодароном и других негативно хронотропним лековима се показао као успешан²²¹.

У нашој студији, 28.33 % пацијената је конвертовано медикаментозно у синусни ритам а 10 % је конвертовано синхроним електро-шоком. Са клинике је отпуштено

3.448 % пацијената са атријалном фибрилацијом уз медикаментозни третман кумаринским лековима.

Још једно од важних отворених питања, представља тип и временски оквир примене антиагрегационе и антикоагулантне терапије код хибридних и код процедура рађених у виду одвојених процедура. Постоји велика забринутост да двојна антиагрегациона терапија може повећати инциденцу сигнификантног крварења непосредно после аортокоронарног премошћавања. Управо зато, обавеза примене двојне терапије одлаже кардијалну операцију за читаве четири недеље. Код конкомитантне хибридне реваскуларизације, протоколи антикоагулантне и ангиагрегационе терапије значајно варирају. Неки истраживачи, као у нашој студији, су уводили аспирин два дана пре каротидне интервенције док је у другим аспирин даван болесницима тек по завршетку срчане операције¹⁷³¹⁷⁹¹⁷⁸¹⁷⁵. Гуера је својим пацијентима давао аспирин и ниско-молекуларни хепарин непосредно пре перкутане интервенције а терапију клопидогрелом је започињао тек након кардиохируршке интервенције¹⁷⁶. Анализирајући резултате лечења 23 пацијента, стопа реинтервенција због крварења, је износила 4.3% (један пацијент). Такође, нису забележене компликације везане за каротидни стент, као што је тромбоза, потреба за раном реинтервенцијом итд.

Исту тактику је применио Мендиз код својих пацијената¹⁷⁵. У његовој серији, није забележен случај крварења који је захтевао хируршку реинтервенцију, нити случај акутне ране тромбозе стента.

Током студије Велизариса и сарадника, пре и током каротидног стентирања није давана антиагрегациона терапија већ само једнократна инфузија хепарина у дози од 5000 ИЈ¹⁷⁸. Након срчане операције, уколико није било сигнификантног крварења, даван је аспирин интравенски, у дози од 1 грам. Двојна антиагрегациона терапија је започињана првог постоперативног дана и то 75мг Клопидогрела и 100мг аспирина, током следећих годину дана. Нису забележене хеморагијске или протромботске компликације. Није забележен ниједан случај рестенозе каротидног стента, током средњорочног периода посматрања.

Извесну модификацију перипроцедураног антикоагулантног третмана је примењивао Крамер са својим сарадницима²²². Њиховом студијом је обухваћено 37

пацијената који су имали тешку комбиновану каротидну и коронарну болест. Временски интервал између две интервенције је износио око 48 сати. Током каротидног стентирања, сви болесници су били на континуираној интравенској инфузији хепарина, са циљем одржавања вредности активираних тромбопластинских времена од 200 до 350 секунди. У периоду између две процедуре, болесницима је даван GpIIb/IIIa инхибитор (Eptifibatide). Прво је даван болус у количини од 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$, након чега је настављана континуирана инфузија од 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ у минути. Иста је прекидана 6 сати пре кардиохируршке интервенције. Одмах након операције започињана је терапија аспирином и клопидогрелом. Нису забележене перипроцедуралне неуроваскуларне компликације у виду транзиторног исхемијског напада или мањег односно већег можданог удара. Након кардиохируршке интервенције, није било већих хеморагијских компликација нити смртних исхода. Комбинована инциденца неуролошког морбидитета и морталитета, у року од тридесет дана након интервенције, је износила 0%.

Стратегија давања аспирина два дана пре каротидне интервенције и континуирана интравенска примена хепарина уз одржавање АЦТ (АСТ) од око 200 секунди се показала безбедном, као и давање клопидогрела у дози од 300мг већ 6 до 8 сати након срчане операције. Губитак крви након кардиохируршке интервенције (до 6 и до 24 часа) је у обе групе био компарабилан (за хибридноу групу 186.67 ± 155.881 до 6 часова а 383.33 ± 189.979 мл до 24 часа а за хируршку групу 202.00 ± 114.843 мл до 6 часова а 400.00 ± 214.958 мл до 24 часа, $\text{df}=58$, $\text{p}=0.666$ и $\text{df}=58$, $\text{p}=0.751$ за дренажу после 6 часова и 24 часа проспективно).

У светлу истраживања посебно се треба осврнути на проценат пацијената који примају трансфузију крви и крвних продуката током и након кардиохируршке процедуре. У хибридној групи проценат трансфундованих пацијената је износио 23.33% а у хируршкој групи је 40% пацијената примило неки препарат крви. Није било статистички значајне разлике између две групе ($\text{p}=0.267$). Само два пацијента су примила трансфузију концентрисаних еритроцита у хируршкој групи а у хибридној групи број трансфундованих болесника је достигао цифру од три. У већини случајева у питању су била трансфузија криопреципитата, свеже смрзнуте плазме а у једном случају и концентрисани тромбоцити. У хибридној групи, за

разлику од хируршке, као што је већ наглашено, преоперативно је коришћен аспирин уз континуирану интравенску инфузију хепарина. Такође, код ових пацијената је даван клопидогрел већ 6-8 сати након операције. И поред ове дијаметрално супротне стратегије, није нађена значајнија разлика у проценту трансфундованих. Посматрајући обе групе заједно, проценат трансфундованих у односу на укупан број испитиваних је износио 31.66%, што је испод просека Института који износи 48% за коронарне пацијенте.

Гуереро је 2010 године објавио чланак у коме је објавио податак да је проценат трансфундованих пацијената у САД, код којих је урађена коронарна операција износио од 7.8% до 92.8%²²³. Анализирани су резултати прикупљени из 408 болница широм Сједињених Америчких Држава, са укупно 82446 пацијената. Свеже смрзнуту плазму примило је између 0% и 97.5% пацијената. Процент оних који су примили трансфузију концентрованих тромбоцита је варирао од 0.4% до 90.4%. Мултиваријабилна анализа је указала на више независних предиктора за трансфузију а то су били: географска локација болнице, академски статус и волумен пацијената у одређеном центру. Ниску стопу трансфундованих у нашој студији, делимично можемо објаснити великом експертизом у центру са великим волуменом болесника. Релативно кратко време трајања екстракорпоралне циркулације (74.47 ± 38.283 минута за ЦЕА и 66.87 ± 23.938 минута за ЦАС групу) такође доприноси овом резултату.

Кох и сарадници су 2006 године објавили рад на тему морбидитета и морталитета везаног за трансфузију крви и крвних компоненти код коронарних пацијената²²⁴. Студијом је обухваћено 11963 пацијената оперисаних у периоду од 1995-2002 године. 48.6% оперисаних је примило трансфузију крви или крвних компоненти. Трансфузија крви је била директно повезана са повишеним ризиком за појаву било које компликације у непосредном постоперативном периоду (OR 1.77, интервал поверења CI 1.67-1.87, $p < 0.001$). Идентификована је статистички значајна корелација трансфузије и појаве акутне бубрежне слабости, продуженог боравка на вештачкој вентилацији, развитка инфекције, и кардијалних или неуролошких компликација.

Зато је било врло важно успоставити безбедан медикаментозни протокол да би се с једне стране спречио настанак акутне тромбозе каротидног стента и са друге стране

избегла трансфузија крви и сигнификантно крварење које би захтевало реинтервенцију. У хибридној групи није било ниједног случаја сигнификантног крварења нити реинтервенције услед крварења. Такође, нису забележени случајеви касне тампонаде перикарда. Забележен је један случај акутне тромбозе каротидног стента. Ради се о пацијенту са тешким налазом на унутрашњој каротидној артерији код кога је само стентирање изведено уз велики ризик а није било могуће урадити постдилатацију стента, услед присуства тешких калцификата. Првог дана након операције, учињен је контролни скенер који је указао да је у питању деформација стента са последичном делимичном тромбозом. Ова компликација је регистрована као изнуђена техничка грешка приликом стентирања настала услед превеликог ризика од дисталне емболизације калцијумског дебриса. У хируршкој групи је забележен један случај пролонгираног крварења у медијастинуму, који је захтевао реинтервенцију. У том случају, нађен је извор крварења. Није забележен ниједан случај реинтервенције услед крварења на месту каротидне ендартеректомије. Обзиром да између група, није нађена статистички значајна разлика у проценту трансфундованих, нити у инциденци реинтервенције услед крварења, може се рећи да је хибридна процедура безбедна са становишта примене медикаментозног третмана те да су резултати компарабилни са резултатима класичне хирургије. Наше резултате можемо поредити са резултатима студије која датира из 2004 године. Картик и сарадници су објавили резултате лечења 2898 пацијената оперисаних због коронарне болести, у периоду од 1999 до 2002 године²²⁵. Осамдесет девет (3.1%) пацијената је захтевало реинтервенцију услед крварења. Мултиваријабилна анализа је идентификовала више фактора који су повећавали ризик од реинтервенције. То су између осталог, преоперативна употреба аспирина и хепарина ($p=0.004$, $p=0.001$). Ови пацијенти су имали више компликација након операције, остајали су дуже у интензивној нези и у болници и имали су већу инциденцу морталитета. Током наше студије, ови наводи нису потврђени, већ резултати указују да је безбедно користити овако дизајнирани антикоагулациони протокол.

Током ове студије, као што је већ наведено у претходном тексту, у истом периоду учињено је 114 симултаних процедура. Ако овом броју додамо тридесет пацијената третираних хибридном процедуром долазимо до броја од 144 пацијената који су

захтевали симултано третирање тешке конкомитантне каротидне и коронарне болести. Од овог броја, 84 пацијената није могло бити уврштено у нашу студију из различитих разлога, односно због постојања критеријума за искључивање из исте. Један од најчешћих је било присуство тешких калцификата, тортуозитета на гранама лука аорте и самој каротидној артерији у чак 43% случајева. То је представљало контраиндикацију за извођење перкутане каротидне реваскуларизације. Ова чињеница, још једном показује, колико је важно сагледати и анализирати сваког пацијента појединачно и на основу стања крвне циркулације, клиничке слике и локалне експертизе донети одлуку о начину лечења. Још једном се наглашава да су каротидно стентирање и каротидна ендартеректомија, комплементарни видови лечења исте болести. И поред чињенице, да су ова два вида лечења, судећи према резултатима, компарабилна, ипак, каротидна ендартеректомија и даље представља златни стандард за лечење тешке каротидне болести.

Када се говори о симултаним интервенцијама и када се пореде њихови резултати са интервенцијама изведеним у току две или више хоспитализација, мора се обратити пажња и на смањење трошкова лечења. Дуже време хоспитализације за одвојене процедуре, дуже време одсуствовања са радног места засигурно говоре о социоекономском бенефиту симултаних процедура. Међутим, у нашој студији би било неопходно поредити и цену каротидног стентирања са ценом хируршке реваскуларизације. Истраживањем у литератури смо нашли чланак који се бави овом тематиком. Килару је 2003 године објавио рад где је дат одговор на ово питање²²⁶. Ретроспективно су анализирани трошкови лечења 447 пацијената у Презбитеријанској болници у Њујорку. Иако су, због цене стента, иницијални резултати били нешто виши у групи леченој стентирањем, није потврђена статистички значајна разлика између ове и групе оперисане класичном методом. Али, обзиром да су резултати стентирања, у том временском интервалу били инфериорни у односу на класичну хирургију, закључак је био да су укупни трошкови за стентирање значајно већи. У питању је била велика цена лечења пацијената са неуролошким компликацијама. Резултати наше студије се морају узети у разматрање са резервом, а обзиром да је у међувремену цена стентова значајно опала а да су се резултати стентирања приближили резултатима хируршког лечења^{85 174 210 211}.

У нашој студији број болничких дана је био сигнификантно нижи код хибридне групе. Овај податак је од великог значаја за смањење трошкова лечења и за рани повратак пацијената на ердовне радне активности. Ипак, тачан одговор на ово питање нисмо били у могућности са сигурношћу дати.

Наша студија показује да је хибридна процедура, која се састоји од стентирања каротидне артерије и хируршке коронарне реваскуларизације, успешна метода лечења када се примењује у центрима са значајном експертизом у домену кардиоваскуларне медицине. Овако дизајнирана комбинована хибридна процедура има сличне резултате у раном постоперативном периоду као и у току средњорочног праћења, када се пореди са стандардном симултаном каротидном и коронарном операцијом. Студија је изведена на групи стабилних, елективних пацијената са ниским периоперативним ризиком.

Иако је у питању проспективна рандомизована студија, иста има и своје слабе тачке, од којих вреди напоменути релативно мали број испитаника. Управо та чињеница нас спречава да донесемо снажне закључке базиране на научној основи и препоруке за третман ове специфичне групе пацијената. Обзиром на пролонгирано време испитивања од скоро четири године и велики волумен пацијената који су, у том периоду, лечени на Институту Дедиње, долазимо до закључка, да је скоро немогуће дизајнирати студију која би обухватала значајно већи број пацијената, осим ако не би у питању била мултицентрична студија. Ово је, по нашем сазнању, прва оваква студија којом се пореде ове две методе лечења. Уколико бисмо у будућности, дизајнирали проспективну, рандомизовану мултицентричну студију, вероватно бисмо били ближе правим одговорима везаним за третман ових пацијената.

6. Закључци

Комбинована хибридна реваскуларизација, пласирањем стента у каротидну артерију, праћена потом, хируршком реваскуларизацијом срца је ефикасна и безбедна клиничка метода.

Непосредни постоперативни и резултати након средњорочног периода праћења болесника третираних комбинованом хибридном реваскуларизацијом су компарабилни, али нису супериорни, у односу на резултате симултане хируршке реваскуларизације каротидном ендартеректомијом и аортокоронарним премошћавањем.

1. Не постоји статистички значајна разлика у стопи морталитета до 30 дана од интервенције, код ове две врсте процедура.

2. Не постоји статистички значајна разлика, код ове две врсте процедура, у стопи морталитета у току средњорочног периода праћења.

3. Не постоји статистички значајна разлика у стопи морбидитета (можданог удара и срчаног инфаркта) у периоду до 30 дана.

4. Не постоји статистички значајна разлика у стопи кардиоваскуларног морбидитета (можданог удара и срчаног инфаркта) након средњорочног периода праћења (максимум 3 године) након интервенције.

1. Не постоји статистички значајна разлика у инциденци појаве мањих чинилаца морбидитета непосредно постоперативно и у току периода праћења:

а) крварења, инфекције, неурокогнитивних поремећаја, потребе за трансфузијом крви и крвних деривата

2. Не постоји повећана потреба за поновном реваскуларизацијом артерија каротидног слива након перкутане интервенције у односу на хируршку ендартеректомију након средњорочног периода праћења

3. Не постоји већа инциденца појаве компликација као последица давања двојне антиагрегационе терапије непосредно након операције срца.

4. Установљен је безбедан и адекватан медикаментозни протокол који обухвата све аспекте антикоагултанте и антиагрегационе терапије.

7. Литература

-
1. Ruffer MA. On arterial lesions found in Egyptian mummies. *J Pathol Bacteriol*.
 - ² Katz Am. Hippocrates and the plane tree on the Island of Cos. *Arch Intern Med*. 1959 Oct;104:653–657.
 - ³ Smith, W. D. "Erasistratus's dietetic medicine". *Bulletin of the history of medicine*.1982; 56 (3): 398–409.
 - ⁴ Sternbach GL, Varon J, Fromm RE, Sicuro M, Baskett PJ. Galen and the origins of artificial ventilation, the arteries and the pulse. *Resuscitation* 2001;49:119–22.
 - ⁵ Silverman ME. William Harvey and the discovery of the circulation of blood. *Clin Cardiol* 1985;8:244–6.
 - ⁶ Davies MK, Eollman A. Leonardo da Vinci (1452–1519). *Heart* 1996;76:464.
 - ⁷ Khan IA, Mehta NJ. Initial historical descriptions of the angina pectoris. *J Emerg Med* 2002;22:295–8.
 - ⁸ Mayerl C, Lukasser M, Sedivy R, Niederegger H, Seiler R, Wick G. Atherosclerosis research from past to present—on the track of two pathologists with opposing views, Carl von Rokitansky and Rudolf Virchow. *Virchows Arch* 2006;449:96–103.
 - ⁹ Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–26.
 - ¹⁰ Seldinger S.I. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiologica* 1953; 39 (5): 368–76.
 - ¹¹ Westaby, S. Landmarks in Cardiac Surgery. Isis Medical Media. 1997.
 - ¹² Lerakis S, Synetos A, Toutouzas K, Vavuranakis M, Tsiamis E, Stefanadis C. Imaging of the vulnerable plaque: noninvasive and invasive techniques. *Am J Med Sci* 2008;336:342–8.
 - ¹³ Safian R.D., Freed M.S."Intravascular Ultrasound". The Manual Of Interventional Cardiology .2002; (3). Royal Oak, Michigan.
 - ¹⁴ Kiraç S .The role of advanced cardiac imaging methods in coronary artery disease. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2008 (7); 8: Suppl 1:1-4.
 - ¹⁵ Carrel A. On the Experimental Surgery of the Thoracic Aorta and Heart. *Ann Surg* 1910;52:83-95.

-
- ¹⁶ Vineberg A, Munro DD, Cohen H, et al. Four years' clinical experience with internal mammary artery implantation in the treatment of human coronary artery insufficiency including additional experimental studies. *J Thorac Surg* 1955;29:1-32
- ¹⁷ Krabatsch T, Grauhan O, Hetzer R. Unilateral Vineberg arterial graft with a patency of 30 years. *Circulation* 2000;102:1724-5.
- ¹⁸ Katrapati P, George JC. Vineberg operation: a successful case 35 years later. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1676-7.
- ¹⁹ Dallan LA, Gowdak LH, Lisboa LA, et al. Modification of an old procedure (Vineberg) in the stem cell era: a new strategy? *Arq Bras Cardiol* 2009;93:79-81
- ²⁰ Demikhov V. Experimental transplantation of vital organs. Authorized translation from the Russian by Basil Haigh. New York: Consultant's Bureau, 1962.
- ²¹ Murray G, Porcheron R, Hilario J, et al. Anastomosis of systemic artery to the coronary. *Can Med Assoc J* 1954;71:594-7.
- ²² Sabiston DC Jr, Fauteux JP, Blalock A. An experimental study of the fate of arterial implants in the left ventricular myocardium; with a comparison of similar implants in other organs. *Ann Surg* 1957;145:927-38
- ²³ Kolesov VI. Mammary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1967;54:535-44
- ²⁴ Spencer FC, Yong NK, Prachuabmoh K. Internal mammary-coronary artery anastomoses performed during cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Surg* 1964;5:292-7
- ²⁵ Kolesov VI, Potashov LV. Surgery of coronary arteries. *Eksp Khir Anesteziol* 1965;10:3-8.
- ²⁶ Kolesov VI. Late results of a mammary-coronary anastomosis. *Vestn Khir Im I I Grek* 1982;128:49-53
- ²⁷ Favaloro RG. Landmarks in the development of coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1998;98:466-78.
- ²⁸ Favaloro RG. Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion: operative technique. *Ann Thorac Surg* 1968;5:334-9
- ²⁹ Marti MC, Bouchardy B, Cox JN. Aorto-coronary bypass with autogenous saphenous vein grafts: histopathological aspects. *Virchows Arch A Pathol Pathol Anat* 1971;352:255-66.
- ³⁰ Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med* 1986;314:1-6.

-
- ³¹ Pare, A. The works of that famous chirurgion Ambrose Parey, Translated out of Latin and compared with the French by Thomas Johnson: From the first English edition, London, 1634. Milford House, New York; 1968
- ³² Wepfer J. *Observatio Anatomica*. Zurich; 1704.
- ³³ Dalley, A.F. II. Thomas Willis 1621–1675. *Clin Anat*. 2002; 15: 2–3
- ³⁴ Wolpert, S.M. The circle of Willis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997; 18: 1033–1034
- ³⁵ Cooper, A. Account of the first successful operation performed on the common carotid artery for aneurysm in the year 1808, with post-mortem examination in 1821. *Guy's Hosp Rep*. 1836; 1: 53–59
- ³⁶ Abercrombie, J. *Pathological and practical researches on disease of bran and cor*. Edinburgh. ; 182
- ³⁷ Virchow, R. *Thrombose and Embolie: Gefassen Zundung und septische Infektion in gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin*. A.M. Meidinger, Frankfurt; 1856
- ³⁸ Gluck, T. *Die moderne chirurgie des circulations apparates*. *Berl Klin*. 1898; 129: 1–29
- ³⁹ Penzoldt, F. *Über thrombose (autochtone oder embolische) der carotis*. *Dtsch Arch Klin Med*. 1881; 28: 80–93
- ⁴⁰ Chiari, H. *Über das Verhalten des Teilungswinkels der carotis bei der endarteritis chronica deformans*. ; 1905
- ⁴¹ Matas, R. *Testing the efficiency of the collateral circulation as a preliminary to the occlusion of the great surgical arteries*. *JAMA*. 1914; 63: 1441–1447
- ⁴² Bailliart, P. *Circulation arterielle retinienne: essais de la determination de la tension arterielle dans les branches del'artere centrale de la retine*. *Ann Ocul*. 1917; 154: 257–271
- ⁴³ Moniz, E. *L'encephalographie arterielle; son importance dans la localization des tumeurs cerebrales*. *Rev Neurol*. 1927; 2: 72–90
- ⁴⁴ Babinski, M. *Discussion of Moniz, E: L'encephalographie arterielle; son importance dans la localisation des tumeurs cerebrales*. *Rev Neurol*. 1927; 2: 72–90
- ⁴⁵ Sjoqvist, O. *Über intrakranielle aneurysmen der arteria carotis und deren beziehung zur ophthalmoplegischen migraine*. *Nervenarzt*. 1936; 9: 233–241
- ⁴⁶ Fisher, C. *Clinical syndromes in cerebral arterial occlusion*. in: W. Fields. *Pathogenesis and treatment of cerebrovascular disease*. Charles C. Thomas, Springfield, IL; 1961

-
- ⁴⁷ Millikan, C., Siekert, R., and Whisnant, J. Cerebral vascular diseases. Grune and Stratton, New York; 1955
- ⁴⁸ Meyer, J., Leiderman, H., and Denny-Brown, D. Electroencephalographic study of insufficiency of the basilar and carotid arteries in man. *Neurology*. 1956; 6: 455–477
- ⁴⁹ Fisher, C. and Adams, R. Observations on brain embolism with special reference to the mechanism of hemorrhagic infarction [abstr.]. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1951; 10: 92–93
- ⁵⁰ Fisher, C., Gore, I., Okabe, N., and White, P. Atherosclerosis of the carotid and vertebral arteries; extracranial and intracranial. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1965; 24: 455–476
- ⁵¹ Hutchinson, E. and Yates, P. Cortico-vertebral stenosis. *Lancet*. 1957; 1: 2–8
- ⁵² Cutter, I. Ligation of the common carotid artery: Amos Twitchell. *Surg Gynecol Obstet* 1920; 48: 1–3
- ⁵³ Abernathy, J. Surgical observations on injuries of the head. Dobson, Philadelphia; 1811
- ⁵⁴ Abernathy, J. Surgical works. Longman, London; 1815
- ⁵⁵ Twitchell, A. Gunshot wound of the face and neck treated by ligation of the carotid artery. *N Engl Q J Med Surg*. 1843; 1: 188–193
- ⁵⁶ Cogswell, M. Account of an operation for the extirpation of a tumour, in which a ligature was applied to the carotid artery. *N Engl J Med*. 1824; 13: 357–360
- ⁵⁷ Cooper, A. Second case of carotid aneurysm. *Me Chir Trans*. 1809; 1: 222–233
- ⁵⁸ Jaboulay, M. Chirurgie des arteres, ses applications a quelques lesions de l'artere femoral. *Semin Med*. 1902; 22: 405–406
- ⁵⁹ Chao, W., Kwan, S., Lyman, R., and Loucks, H. Thrombosis of the left internal carotid artery. *Arch Surg*. 1938; 37: 100–111
- ⁶⁰ Sciaroni, G. Reversal of circulation of the brain. *Am J Surg*. 1948; 76: 150–164
- ⁶¹ Carrel, A. Results of transplantation of blood vessels, organs and limbs. *JAMA*. 1908; 51: 1662–1667
- ⁶² Carrel, A. and Morel, B. Anastomose bout a bout de la jugulaire et de la jugulaire et de la carotide primitive. *Lyon Med*. 1902; 99: 114–116
- ⁶³ Monig, S., Walter, M., Erasmi, H., Pichlmayer, H., and von Haberer, H. A forgotten pioneer in vascular surgery. *Ann Vasc Surg*. 1997; 11: 186–188

-
- ⁶⁴ Sloan, H. Successful end-to-end suture of the common carotid artery in man. *Surg Gynecol Obstet.* 1921; 33: 62–64
- ⁶⁵ Gurdjian, E. and Webster, J. Thrombo-endarterectomy of the carotid bifurcation and the internal carotid artery. *Surg Gynecol Obstet.* 1958; 106: 421–426
- ⁶⁶ Carrea, R., Molina, M., and Murphy, G. Surgery on spontaneous thrombosis of the internal carotid in the neck; carotido-carotid anastomosis: case report and analysis of the literature on surgical cases. *Medicine.* 1955; 15: 29–39
- ⁶⁷ Dos Santos, J. Sur la desobstruction des thromboses arterielles anciennes. *Mem Acad Chir.* 1947; 73: 409–411
- ⁶⁸ Rob, C. Technique of surgical therapy. in: C. Millikan, R. Siekert, J. Whisnant (Eds.) *Cerebral vascular diseases.* Grune and Stratton, New York; 1961: 112
- ⁶⁹ DeBakey, M. Successful carotid endarterectomy for cerebrovascular insufficiency: nineteen-year follow-up. *JAMA.* 1975; 233: 1083–1085
- ⁷⁰ Morris, G., Lechter, A., and DeBakey, M. Surgical treatment of fibromuscular disease of the carotid arteries. *Arch Surg.* 1968; 96: 636–643
- ⁷¹ Mathias, K. A new catheter system for percutaneous transluminal angioplasty (PTA) of carotid artery stenoses. *Fortschr Med.* 1977; 95: 1007–1011
- ⁷² Marks, M., Dake, M., Steinberg, G., Norbash, A., and Lane, B. Stent placement for arterial and venous cerebrovascular disease: preliminary experience. *Radiology.* 1994; 191: 441–446
- ⁷³ Diethrich, E., Mouhamadou, N., and Reid, D. Stenting in the carotid artery: initial experience in 110 patients. *J Endovasc Surg.* 1996; 3: 42–62
- ⁷⁴ Naylor, A., Bolia, A., Abbott, R., Pye, I., Smith, J., Lennard, N. et al. Randomized study of carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: a stopped trial. *J Vasc Surg.* 1998; 28: 326–334
- ⁷⁵ Macdonald S., Lee R., Williams R., Stansby G.; Delphi Carotid Stenting Consensus Panel. Towards safer carotid artery stenting: a scoring system for anatomic suitability. *Stroke.* 40 2009:1698-1703.
- ⁷⁶ Roubin G.S., Iyer S., Halkin A., Vitek J., Brennan C.; Realizing the potential of carotid artery stenting: proposed paradigms for patient selection and procedural technique. *Circulation.* 113 2006:2021-2030.
- ⁷⁷ Vieth, F., Amor, M., Ohki, T., Beebe, H., Bell, P., Bolia, A. et al. Current status of

carotid bifurcation angioplasty and stenting based on a consensus of opinion leaders. *J Vasc Surg.* 2001; 3: S111–S116

⁷⁸ Garg N., Karagiorgos N., Pisimisis G.T.; Cerebral protection devices reduce periprocedural strokes during carotid angioplasty and stenting: a systematic review of the current literature. *J Endovasc Ther.* 16 2009:412-427.

⁷⁹ Al-Mubarak N., Roubin G.S., Vitek J.J., Iyer S.S., New G., Leon M.B.; Effect of the distal-balloon protection system on microembolization during carotid stenting. *Circulation.* 104 2001:1999-2002.

⁸⁰ White C.J.; Proximal embolic protection: a “game changer” for carotid stents. *J Am Coll Cardiol.* 55 2010:1668-1670.

⁸¹ Ringleb P.A., Allenberg J., Bruckmann H. SPACE Collaborative Group 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 368; 2006:1239-1247.

⁸² Hopkins L.N., Roubin G.S., Chakhtoura E.Y. The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial: credentialing of interventionalists and final results of lead-in phase. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 19 2010:153-162.

⁸³ Roffi M., Sievert H., Gray W.A. Carotid artery stenting versus surgery: adequate comparisons?. *Lancet Neurol.* 9 2010:339-341.

⁸⁴ Ederle J., Dobson J., Featherstone R.L. International Carotid Stenting Study Investigators Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 375 2010:985-997.

⁸⁵ Mas J.L., Chatellier G., Beyssen B. EVA-3S Investigators Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med.* 355 2006:1660-1671.

⁸⁶ Radak Dj, Tanaskovic S, Ilijevski N, Davidovic L, Kolar J, Radak S, et al. Eversion carotid endarterectomy versus best medical treatment in symptomatic patients with near total internal carotid occlusion: A prospective nonrandomized study. *Ann Vasc Surg* 2010; 24: 185-189

⁸⁷ Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes

Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:1583-633.

⁸⁸ Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, et al. Stenting and angioplasty with protection in patients at high risk for endarterectomy. Investigators, Protected carotid artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351(15):1493-1501.

⁸⁹ Kastrup A, Groschel K, Krapf H, Brehm BR, Dichgans J, Schulz JB. Early outcome of carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection devices: a systematic review of the literature. *Stroke*. 2003; 34:813– 819.

⁹⁰ Wholey MH, Al-Mubarek N. Updated review of the global carotid artery stent registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003; 60:259 –266.

⁹¹ CMS decision memo for carotid artery stenting (CAG-00085R). Available at: <http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewdecisionmemo>. Accessed December 12, 2005.

⁹² Gaziano T., Reddy K. S., Paccaud F., Horton S., and Chaturvedi V. “Cardiovascular disease,” in *Disease Control Priorities in Developing Countries*, Jamison D. T., Breman J. G., Measham A. R., et al., 2006 ;chapter 33, World Bank, Washington, DC, USA, 2nd edition.

⁹³ Benetti F. J., Naselli G., Wood M., and Geffner L., “Direct myocardial revascularization without extracorporeal circulation; Experience in 700 patients,” *Chest* 1991; (100-2), 312–316.

⁹⁴ Buffalo E., de Andrade J. C. S., Branco J. N. R., Teles C. A., Aguiar L. F., and Gomes W. J. Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass”. *Annals of Thoracic Surgery* 1996; vol. 61(1): 63–66.

⁹⁵ Muller C. H., Penninga L., Wetterslev J., Steinbrüchel D. A., and Glud C. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting for ischaemic heart disease. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012,(3), Article ID CD007224.

⁹⁶ Afilalo J., Rasti M., Ohayon S. M., Shimony A., and Eisenberg M. J. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery: an updated meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *European Heart Journal*, 2012;33 (10):1257–1267.

⁹⁷ Shroyer A. L., Grover F. L., Hattler B. et al. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *The New England Journal of Medicine* 2009; 361 (19): 1827–1837.

⁹⁸ Cameron A., Davis K. B., Green G., and Schaff H. V. Coronary bypass surgery with internal-thoracic-artery grafts: effects on survival over a 15-year period. *The New England Journal of Medicine* 1996;334(4): 216–219.

⁹⁹ Fiore A. C., Naunheim K. S., Dean P. et al. Results of internal thoracic artery grafting over 15 years: single versus double grafts. *Annals of Thoracic Surgery* 1990; 49(2), 202–208.

¹⁰⁰ Sims F. H. A comparison of coronary and internal mammary arteries and implications of the results in the etiology of arteriosclerosis. *American Heart Journal* 1983; 105(4): 560–566.

¹⁰¹ FitzGibbon G. M., Kafka H. P., Leach A. J., Keon W. J., Hooper G. D., and Burton J. R. Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years. *Journal of the American College of Cardiology* 1996; 28 (3): 616–626.

¹⁰² Bourassa M. G., Fisher L. D., Campeau L., Gillespie M. J., McConney M., and Lespérance J. Long-term fate of bypass grafts: the Coronary Artery Surgery Study (CASS) and Montreal heart institute experiences. *Circulation* 1985; 72(6): V71–V78.

¹⁰³ Glineur D., D'hoore W., El Khoury G. et al. Angiographic predictors of 6-month patency of bypass grafts implanted to the right coronary artery. A prospective randomized comparison of gastroepiploic artery and saphenous vein graft. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 51(2): 120–125.

¹⁰⁴ Suma H., Isomura T., Horii T., and Sato T. Late angiographic result of using the right gastroepiploic artery as a graft. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2000; 120(3): 496–498.

¹⁰⁵ Buche M., Schroeder E., Gurné O. et al. Coronary artery bypass grafting with the inferior epigastric artery. Midterm clinical and angiographic results. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1995;109(3): 553–559.

¹⁰⁶ Milano C. A., Kesler K., Archibald N., Sexton D. J., and Jones R. H. Mediastinitis after coronary artery bypass graft surgery: risk factors and long-term survival. *Circulation* 1995; 92 (8,) 2245–2251.

¹⁰⁷ Leal-Noval S. R., Rincón-Ferrari M. D., García-Curiel A. et al. Transfusion of blood components and postoperative infection in patients undergoing cardiac surgery. *Chest* 2001; 119(5): 1461–1468.

¹⁰⁸ Banbury M. K., Brizzio M. E., Rajeswaran J., Lytle B. W., and Blackstone E. H. Transfusion increases the risk of postoperative infection after cardiovascular surgery. *Journal of the American College of Surgeons* 2006; 202 (1): 131–138.

-
- ¹⁰⁹ Van de Watering L. M., Hermans J., Houbiers J. G. et al. Beneficial effects of leukocyte depletion of transfused blood on postoperative complications in patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Circulation*; 97(6): 562–568.
- ¹¹⁰ Van Straten A. H., Kats S., Bekker M. W. et al. Risk factors for red blood cell transfusion after coronary artery bypass graft surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2010;24(3): 413–417.
- ¹¹¹ Surgenor S. D., DeFoe G. R., Fillinger M. P. et al. Intraoperative red blood cell transfusion during coronary artery bypass graft surgery increases the risk of postoperative low-output heart failure. *Circulation* 2006; 114(1): I43–I48.
- ¹¹² Abraham V. S. and Swain J. A. Cardiopulmonary bypass and kidney. in *Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice*, Gravlee G. P. and Davis R., Eds 2000; 382–391, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa, USA.
- ¹¹³ Thakar C. V., Arrigain S., Worley S., Yared J. P., and Paganini E. P. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *Journal of the American Society of Nephrology* 2005; 16 (1):162–168.
- ¹¹⁴ Alexander J. H., Ferguson Jr T. B., Joseph D. M. et al. The project of ex-vivo vein graft engineering via transfection IV (PREVENT IV) trial: study rationale, design, and baseline patient characteristics. *American Heart Journal* 2005; 150(4): 643–649.
- ¹¹⁵ Mariscalco G., Klersy C., Zanobini M. et al. Atrial fibrillation after isolated coronary surgery affects late survival. *Circulation* 2008; 118 (16): 1612–1618.
- ¹¹⁶ Fuster V., Rydén L. E., Cannom D. S. et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology* 2011; 57 (11): e101–e198.
- ¹¹⁷ Halonen J., Hakala T., Auvinen T. et al. Intravenous administration of metoprolol is more effective than oral administration in the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circulation* 2006; 114 (1): I1–I4.
- ¹¹⁸ Selim M. Perioperative stroke. *The New England Journal of Medicine* 2007; 356 (7): 706–713.

-
- ¹¹⁹ Filsoufi F., Rahmanian P. B., Castillo J. G., Bronster D., and Adams D. H. Incidence, topography, predictors and long-term survival after stroke in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann of Thorac Surg* 2008; 85 (3): 862–870.
- ¹²⁰ Gottesman R. F., Sherman P. M., Grega M. A. et al. Watershed strokes after cardiac surgery: diagnosis, etiology, and outcome. *Stroke* 2006; 37 (9): 2306–2311.
- ¹²¹ Roach G. W., Kanchuger M., Mangano C. M., et al. Multicenter study of perioperative ischemia research group and the ischemia research and education foundation investigators. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. *The New England Journal of Medicine* 1996; 335: 1857–1863.
- ¹²² Légaré J. F., Buth K. J., King S. et al. Coronary bypass surgery performed off pump does not result in lower in-hospital morbidity than coronary artery bypass grafting performed on pump. *Circulation* 2004; 109 (7): 887–892.
- ¹²³ Rudolph J. L., Inouye S. K., Jones R. N. et al. Delirium: an independent predictor of functional decline after cardiac surgery. *Journal of the American Geriatrics Society* 2010; 58(4): 643–649.
- ¹²⁴ Gardner TJ, Horneffer PJ, Manolio TA, et al: Major stroke after coronary artery bypass surgery: changing magnitude of the problem. *J Vasc Surg* 1986; 3:684.
- ¹²⁵ Tuman KJ, McCarthy RJ, Najafi H, Ivankovich AD. Differential effects of advanced age on neurologic and cardiac risks on coronary artery operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104:1510
- ¹²⁶ John R, Choudhri AF, Weinberg AD, et al. Multicenter review of preoperative risk factors for stroke after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:30
- ¹²⁷ Puskas JD, Winston D, Wright CE, et al: Stroke after coronary artery operation: incidence, correlates, outcome, and cost. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:1053
- ¹²⁸ Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, et al: Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 1996; 335:1857.
- ¹²⁹ Wareing TH, Davila-Roman VG, Barzilai B, et al. Management of the severely atherosclerotic ascending aorta during cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103:453
- ¹³⁰ Eliasziw M, Streifler JY, Fox AJ, et al: Significance of plaque ulceration in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *Stroke* 1994; 25:304.
- ¹³¹ Schwartz AE, Sandhu AA, Kaplon RJ, et al. Cerebral blood flow is determined by arterial pressure and not cardiopulmonary bypass flow rate. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:165.

-
- ¹³² Reed GL, Singer DE, Picard EH, DeSanctis RW. Stroke following coronary artery bypass surgery. *N Engl J Med* 1988; 319:1246.
- ¹³³ Sauve JS, Thorpe KE, Sackett DL, et al. Can bruits distinguish high-grade from moderate symptomatic carotid stenosis? *Ann Intern Med* 1994; 120:633.
- ¹³⁴ Brener BJ, Brief DK, Alpert J, et al. The risk of stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis undergoing cardiac surgery: a follow-up study. *J Vasc Surg* 1987; 5:269
- ¹³⁵ Faggioli GL, Curl GR, Ricotta JJ. The role of carotid screening before coronary artery bypass. *J Vasc Surg* 1990; 12:724
- ¹³⁶ Berens ES, Kouchoukos NT, Murphy SF, Wareing TH. Preoperative carotid artery screening in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Vasc Surg* 1992; 15:313.
- ¹³⁷ Barnes RW, Nix ML, Sansonetti D, et al. Late outcome of untreated asymptomatic carotid disease following cardiovascular operations. *J Vasc Surg* 1985; 2:843.
- ¹³⁸ Drohomirecka A, Kotowski L, Kwinecki P, et al. Risk factors for carotid artery disease in patients scheduled for coronary artery bypass grafting. *Kardiol Pol* 2010, 68:789-794.
- ¹³⁹ Mahmoudi M, Hill PC, Xue Z, et al. Patients with severe asymptomatic carotid artery stenosis do not have a higher risk of stroke and mortality after coronary artery bypass surgery. *Stroke* 2011, 42:2801-2805.
- ¹⁴⁰ Wanaker K.M. Moraca R.J., Nitzberg D., Magovern Jr G.J. Contemporary incidence and risk factors for carotid artery disease in patients referred for coronary artery bypass surgery. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2012; 7:78
- ¹⁴¹ Naylor AR, Mehta Z, Rothwell PM, et al. Carotid artery disease and stroke during coronary artery bypass: a critical review of the literature. *Eur J Endovasc Surg* 2002, 23:283-294.
- ¹⁴² Sheiman RG, Bertrand JD. Screening carotid sonography before elective coronary artery bypass graft surgery: who needs it. *AJR* 2007, 188:475-479.
- ¹⁴³ Salasidis GC, Latter DA, Steinmetz OK, et al. Carotid artery duplex scanning in preoperative assessment for coronary artery revascularization: the association between peripheral vascular disease, carotid artery stenosis, and stroke. *J Vasc Surg* 1995, 21:154-160.
- ¹⁴⁴ D'Agostino RS, Svenson LG, Neumann DJ, et al. Screening carotid ultrasonography and risk factors for stroke in coronary artery surgery patients. *Ann Thorac Surg* 1996, 62:1714-1723.

-
- ¹⁴⁵ Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ES, et al.: New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation* 2004; 109(23- 1):III15-9
- ¹⁴⁶ Fukuda I, Gomi S, Watanabe K, et al. Carotid and aortic screening for coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:2034-2039.
- ¹⁴⁷ Siminelakis S, Kotsanti A, Paziouros C, et al. Is there any difference in carotid stenosis between male and female patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009; 9:823-826.
- ¹⁴⁸ Durand DJ, Perler BA, Roseborough GS, et al. Mandatory versus selective preoperative carotid screening: a retrospective analysis. *Ann Thorac Surg* 2004; 78:159-166
- ¹⁴⁹ Stamou SC, Hill PC, Dangas G, et al. Stroke after coronary artery bypass: incidence, predictors, and clinical outcome. *Stroke* 2001; 32:1508-1513
- ¹⁵⁰ Berens ES, Kouchoukos NT, Murphy SF, et al. Preoperative carotid artery screening in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Vasc Surg* 1992; 15:313-321
- ¹⁵¹ Hertzner NR, Young JR, Beven EG, et al. Coronary angiography in 506 patients with extracranial cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 1985; 145:849
- ¹⁵² Hertzner NR, Lees CD. Fatal myocardial infarction following carotid endarterectomy. *Ann Surg* 1981; 194:212.
- ¹⁵³ Ennix CL, Lawrie GM, Morris GC, et al. Improved results of carotid endarterectomy in patients with symptomatic coronary disease: an analysis of 1,546 consecutive carotid operations. *Stroke* 1979; 10:122.
- ¹⁵⁴ Mackey WC, O'Donnell TF, Callow AD. Cardiac risk in patients undergoing carotid endarterectomy: impact on perioperative and long-term mortality. *J Vasc Surg* 1990; 11:226.
- ¹⁵⁵ Yeager R, Moneta R. Assessing the cardiac risk in vascular surgical patients: current status. *Perspec Vasc Surg* 1989; 2:18.
- ¹⁵⁶ Urbinati S, DiPasquale G, Andreoli A, et al. Frequency and prognostic significance of silent coronary artery disease in patients with cerebral ischemia undergoing carotid endarterectomy. *Am J Cardiol* 1992; 69:1166.
- ¹⁵⁷ Hertzner NR, Arison R. Cumulative stroke and survival ten years after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 1985; 2:661.
- ¹⁵⁸ Bernhard VM, Johnson WD, Peterson JJ. Carotid artery stenosis: association with surgery for coronary artery disease. *Arch Surg* 1972; 105:837.

-
- ¹⁵⁹ Daily PO, Freeman RK, Dembitsky WP, et al. Cost reduction by combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111:1185.
- ¹⁶⁰ Minami K, Gawaz M, Ohlmeier H, et al. Management of concomitant occlusive disease of coronary and carotid arteries using cardiopulmonary bypass for both procedures. *J Cardiovasc Surg* 1989; 30:723.
- ¹⁶¹ Weiss SJ, Sutter FP, Shannon TO, Goldman SM. Combined cardiac operation and carotid endarterectomy during aortic cross-clamping. *Ann Thorac Surg* 1992; 53:813.
- ¹⁶² Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T, Holloway R, Benavente O, Cohen SN et al. Carotid endarterectomy: an evidence-based review: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005; 65(6): 794 – 801.
- ¹⁶³ Shishehbor MH, Venkatachalam S, Sun Z, Rajeswaran J, Kapadia SR, Bajzer C, et al. A Direct Comparison of Early and Late Outcomes with Three Approaches to Carotid Revascularization and Open Heart Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(21):1948 – 1956.
- ¹⁶⁴ NallamotheuBK, GurmHS, TingHH, GoodneyPP, RogersMA, CurtisJP, et al . Operator experience and carotid stenting outcomes in Medicare beneficiaries. *JAMA* 2011;306(12):1338–1343.
- ¹⁶⁵ Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the Euro- pean Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32(22):2851 – 2906.
- ¹⁶⁶ Versaci F, Del Giudice C, Scafuri A, Zeitani J, Gandini R, Nardi P, Salvati A, Pampana E, Sebastiano F, Romagnoli A, Simonetti G, Chiariello L. Sequential hybrid carotid and coronary artery revascularization: immediate and mid-term results. *Ann Thorac Surg*;2007:1508-14.
- ¹⁶⁷ Velissaris I, Kiskinis D, Anastadiadis K, Synchronous carotid artery stenting and open heart surgery. *J Vasc Surg* 2011;53:1237-1241.
- ¹⁶⁸ Versaci F, Reimers B, Giudice C, Schofer J, Sacca S, Gandini R, Pellegrino A, Bertoldo F, Chiariello L. Simultaneous hybrid revascularization by carotid stenting and coronary artery bypass grafting. *J Am cardiol Interv*, 2009;2:393-401
- ¹⁶⁹ Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, Smith PK, Spertus JA. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 appropriateness criteria for coronary

revascularization: a report by the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, and the American Society of Nuclear Cardiology Endorsed by the American Society of Echocardiography, the Heart Failure Society of America, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:530–53.

¹⁷⁰ Venkatachalam S, Gray BH, Mukherjee D, Shishehbor MH. Contemporary management of concomitant carotid and coronary artery disease. *Heart* 2011; 97(3):175-180.

¹⁷¹ Ziada KM, Yadav JS, Mukherjee D, Lauer MS, Bhatt DL, Kapadia S, et al. Comparison of results of carotid stenting followed by open heart surgery versus combined carotid endarterectomy and open heart surgery (coronary bypass with or without another procedure). *Am J Cardiol* 2005; 96 (4): 519-523.

¹⁷² Chiariello L, Tomai F, Zeitani J, Versaci F. Simultaneous hybrid revascularization by carotid stenting and coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1883-1885.

¹⁷³ Versaci F, Reimers B, Del Giudice C, Schofer J, Giacomini A, Sacca S, et al. Simultaneous hybrid revascularization by carotid stenting and coronary artery bypass surgery, The SHARP study. *JACC* 2009; 7 (5): 393-401.

¹⁷⁴ Liu ZJ, Fu WG, Guo ZY, Shen LG, Shi ZY, Li JH. Updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing carotid artery stenting and carotid endarterectomy in the treatment of carotid stenosis. *Ann Vasc Surg* 2012; 26(4):576-590.

¹⁷⁵ Mendiz O, Oscar M, Fava C, Carlos F, Valdivieso L, León V et al. Synchronous carotid stenting and cardiac surgery: an initial single-center experience. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 68(3):424-428.

¹⁷⁶ Guerra M, Motta JC, Veloso M, Gama V, Vouga L. Combined carotid stenting and urgent coronary artery surgery in unstable angina patients with severe carotid stenosis. *Interact Cardio Vasc Thorac Surg* 2009; 9: 278-281.

¹⁷⁷ Palombo G, Stella N, Faraglia V, et al. Safety and effectiveness of combining carotid artery stenting with cardiac surgery: preliminary results of a single-center experience. *J Cardiovasc Surg* 2009; 50:49–54.

¹⁷⁸ Velissaris J, Kiskinis D, Anastasiadis K. Synchronous carotid artery stenting and open heart surgery. *J Vasc Surg* 2011; 53(5):1237-1241.

-
- ¹⁷⁹ Van den Heyden J, Van Neerven D, Sonker U, Bal ET, Kelder JC, Plokker HW, et al. Carotid artery stenting and cardiac surgery in symptomatic patients. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4 (11): 1190-1196.
- ¹⁸⁰ Peric M, Huskic R, Nezic D, Nastasic S, Popovic Z, Radevic B, et al. Cardiac events after combined surgery for coronary and carotid artery disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11(6): 1074-1079.
- ¹⁸¹ Hertzner NR, Loop FD, Beven EG, OHara PJ, Krajewski LP. Surgical staging for simultaneous coronary and carotid disease: a study including prospective randomization. *J Vasc Surg* 1989; 9 (3): 455-463.
- ¹⁸² Borger M, Fremes SE, Weisel RD, Cohen G, Rao V, Lindsey TF, et al. Coronary bypass and carotid endarterectomy: does a combined approach increase risk? A metaanalysis. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:14-21.
- ¹⁸³ Kovacevic P, Redzek A, Kovacevic-Ivanovic S, Velicki L, Ivanovic V, Kieffer E. Coronary and carotid artery occlusive disease: single center experience. *Eur Rew Med Pharmacol Sci* 2012; 16: 483-490.
- ¹⁸⁴ Naylor R, Cuffe RL, Rothwell PM, Loftus IM, Bell PR. A systematic review of outcome following synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass: influence of surgical and patient variables. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 26 (3): 230.
- ¹⁸⁵ Byrne J, Darling RC, Roddy SP, Mehta M, Paty PS, Kreienberg PB. Combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting in patients with asymptomatic high-grade stenosis: an analysis of 758 procedures.
- ¹⁸⁶ Kohl P, Comte L, Tchana-Sato V, Honore C, Keryman A, Mauer M. Concurrent coronary and carotid artery surgery: factors influencing perioperative outcome and long-term results. *Eur Heart Journal* 2006; 27: 49-56.
- ¹⁸⁷ Levy E, Yakubovitch D, Rudia E, Anner H, Landsberg G, Berlatzky Y, et al. The role of combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting in the era of carotid stenting in view of long-term results. *Interact cardiovasc Thorac Surg* 2012; 15(6):984-988.
- ¹⁸⁸ Radak Dj, ilijevski N, Nenezic D, Popov P, Vucurevic G, Gajin P, et al. Temporal trends in eversion carotid endarterectomy for carotid atherosclerosis: Single-center experience with 5,034 patients. *Vascular*; 15 (4): 2005-2010.

-
- ¹⁸⁹ Radak Dj, Tanaskovic S, Matic P, Babic S, Aleksic N, Ilijevski N. Eversion carotid endarterectomy-our experience after 20 years of carotid surgery and 9897 carotid endarterectomy procedures. *AnnVasc Surg* 2012; 26 (7): 924-928.
- ¹⁹⁰ Schechter MA, Shortell CK, Scarborough JE. Regional versus general anesthesia for carotid endarterectomy: the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program perspective. *Surgery* 2012; 152 (3): 309-314.
- ¹⁹¹ Unić-Stojanović D, Babić S, Nešković V. General versus regional anesthesia for carotid endarterectomy. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, Vol 27, No 6 (December), 2013: pp 1379-1383.
- ¹⁹² Sagić D, Antonić Z, Stanisić MM, Ilijevski N, Milojević P, Masulović D, Radak D. Simultaneous stenting of the left main coronary stem and internal carotid artery in a hemodynamically unstable patient. *Vojnosanit Pregl.* 2011 Aug; 68(8):712-5.
- ¹⁹³ Radak D, Tanaskovic S, Sagic D, Antonic Z, Babic S, Popov P, Matic P, Rancic Z. Carotid angioplasty and stenting is safe and effective for treatment of recurrent stenosis after eversion endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2014 Sep; 60(3):645-51.
- ¹⁹⁴ Randall M, McKeivitt F, Cleveland T, Gaines P, Venables G. Is there any benefit from staged carotid and coronary revascularization using carotid stents: A single-center experience highlights the need for a randomized controlled trial. *Stroke* 2006;37: 435-439.
- ¹⁹⁵ Van der Heijden J, Suttorp MJ, Bal ET, Ernst JM, Ackerstaff RG, Schaap J, et al. Staged carotid angioplasty and stenting followed by cardiac surgery in patients with severe asymptomatic carotid artery stenosis. *Circulation* 2007; 116: 2036-2042.
- ¹⁹⁶ Guzman LA, Costa MA, Angiolillo DJ, Zenni M, Wludyka P, Silliman S, et al. A systematic review of outcomes in patients with staged carotid artery stenting and coronary artery bypass surgery. *Stroke* 2008; 39: 361-365.
- ¹⁹⁷ Babatasi G, Massetti M, Theron J, Khayat A. Asymptomatic carotid stenosis in patients undergoing major cardiac surgery: can percutaneous carotid angioplasty be an alternative? *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11: 547-553.
- ¹⁹⁸ Babatasi G, Massetti M, Theron J. Coexistent coronary and cerebrovascular disease: a place for carotid stenting. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 297.
- ¹⁹⁹ Lopes DK, Mericle RA, Lanzino G, Wakhloo AK, Guterman LR, Hopkins LN. Stent placement for the treatment of occlusive atherosclerotic carotid artery disease in patients with concomitant coronary artery disease. *J Neurosurg* 2002; 96 (3): 490-496.

²⁰⁰ Timaran CH, Rosero EB, Smith ST, Valentine RJ, Modrall JG, Clagett GP. Trends and outcomes of concurrent carotid revascularization and coronary bypass. *J Vasc Surg* 2008; 48(2): 355-360.

²⁰¹ Schwartz LB, Bridgman AH, Kieffer RW, Wilcox RA, McCann RL, Tawil MP et al. Asymptomatic carotid artery stenosis and stroke in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Vasc Surg* 1995; 21(1):146-153.

²⁰² Naylor AR, Bown MJ. Stroke after cardiac surgery and its association with asymptomatic carotid disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Endovasc Surg* 2011;41(5):607-24.

²⁰³ Gopaldas RR, Chu D, Dao TK, Huh J, LeMaire SA, Lin P, et al. Staged versus synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting: analysis of 10-year nationwide outcomes. *Ann Thorac Surg* 2011; 91:1323-1329.

²⁰⁴ Venkatachalam S, Gray BH, Mukherjee D, Shishehbor MH. Contemporary management of concomitant carotid and coronary artery disease. *Heart* 2011; 97(3):175-180.

²⁰⁵ Shishehbor MH, Venkatachalam S, Sun Z, Rajeswaran J, Kapadia SR, Bajzer, C, et al. A Direct Comparison of Early and Late Outcomes with Three Approaches to Carotid Revascularization and Open Heart Surgery, *J Am Col Cardiol* (2013); 62(21):1948-56.

²⁰⁶ Ziada KM, Yadav JS, Mukherjee D, Lauer MS, Bhatt DL, Kapadia S. et al. Comparison of results of carotid stenting followed by open heart surgery versus combined carotid endarterectomy and open heart surgery (coronary bypass with or without another procedure). *Am J Cardiol* 2005; 96(4): 519-523.

²⁰⁷ Safian RD. Treatment strategies for carotid stenosis in patients at increased risk for surgery. *Prog Cardiovasc Dis* 2011; 54(1):22-28.

²⁰⁸ Economopoulos KP, Sergentanis TN, Tsivgoulis G, Mariolis AD, Stefanadis C. carotid artery stenting versus carotid endarterectomy: a comprehensive meta-analysis of short-term and long-term outcomes. *Stroke* 2011; 42(3):687-692.

²⁰⁹ Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg RJ, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, et al. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat

symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7(10):893-902.

²¹⁰ Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, et al. Stenting and angioplasty with protection in patients at high risk for endarterectomy. Investigators, Protected carotid artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351(15):1493-1501.

²¹¹ Rantner B, Goebel G, Bonati LH, Ringleh PA, Mas JL, Fraedrich G; carotid Stenting Trialists Collaboration. The risk of carotid artery stenting compared with carotid endarterectomy is greatest in patients treated within 7 days of symptoms. *J Vasc Surg* 2013; 57(3):619-626.

²¹² Don CW, House J, White C, Kierman M, Wiederman M, Ruggiero N, et al. carotid revascularization immediately before urgent cardiac surgery practice patterns associated with the choice of carotid artery stenting or endarterectomy, a report from the aJACC Cardiovasc Interv 2011;4(11):1200-1208.

²¹³ Micovic S, Boskovic S, Sagic D, Radak Dj, Peric M, Milojevic P, et al. Simultaneous hybrid carotid stenting and coronary bypass surgery versus concomitant open carotid and coronary bypass surgery: A pilot feasibility study. *Eur J Cardiothorac* 2014; 46 (5): 857-862.

²¹⁴ Chiariello L, Nardi P, Versaci F, Zeitani J, Chiariello GA. Simultaneous Hybrid Revascularization with Carotid Stenting and Coronary Artery Bypass Grafting: Long-Term Results of the SHARP Study *J Cardiovasc* 2014; 2 (2):39-44.

²¹⁵ Venkatachalam S, Shishehbor MH. Management of carotid disease in patients undergoing coronary artery bypass surgery: is it time to change our approach? *Curr Opin Cardio* 2011, 26: 1-8.

²¹⁶ Kassaian SE, Abbasi K, Kazazi EH, Soltanzadeh A, Alidoosti M, Karimi A, et al. Staged Carotid Artery Stenting and Coronary Artery Bypass Surgery Versus Isolated Coronary Artery Bypass Surgery in Concomitant Coronary and Carotid Disease. *J Invasive Cardiol* 2013; 25 (1): 8-12.

²¹⁷ Diez C, Koch D, Kuss O et al. Risk factors for mediastinitis after cardiac surgery — a retrospective analysis of 1700 patients. *J Cardiothorac Surg* 2007; 2:23.

²¹⁸ Hudorovic N. Reduction in hospitalisation rates following simultaneous carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting; experience from a single centre. *Interact CardioVasc Thorac Surg* (2006) 5 (4): 367-372.

²¹⁹ Milano CA, Kesler K, Archibald N, Sexton DJ, Jones RH. Mediastinitis After Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Risk Factors and Long-term Survival. *Circulation*. 1995; 92: 2245-2251.

²²⁰ G. Mariscalco, C. Klersy, M. Zanobini et al. Atrial fibrillation after isolated coronary surgery affects late survival. *Circulation* 2008; 118 (16): 1612–1618.

²²¹ Ferguson Jr BT, Coombs L, Peterson ED. Preoperative β -blocker use and mortality and morbidity following CABG surgery in North America. *Journal American Med Ass* 2002; 287 (17): 2221–2227.

²²² Kramer J, Abraham J, Jones AP. Carotid artery stenting before CABG: A better alternative to treat concomitant coronary and carotid artery disease. *Stroke* 2006; 37: 1359.

²²³ Guerrero EB, Zhao Y, O'Brien S, Ferguson TB, Peterson ED, Gammie JS, et al. Variation in use of blood transfusion in coronary artery bypass surgery. *JAMA* 2010; 304 (14): 1568-1575.

²²⁴ Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Cosgrove DM, Loop FD, et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit care Med* 2006;34 (6): 1608-1616.

²²⁵ Karthik S, Grayson AD, McCarron EE, Pullan DM, Desmond MJ. Reexploration for bleeding after coronary artery bypass surgery: risk factors, outcomes and the effect of time delay. *Ann Thorac Surg* 2004; 78 (2): 527-534.

²²⁶ Kilaru S, Korn P, Kasirajan K, Lee TY, Beavers FP, Lyon RT, et al. Is carotid angioplasty and stenting more cost effective than carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2003; 37 (2): 331-339.

8. Биографија Аутора

Доктор Слободан Мићовић је рођен 20 Јуна 1966 године у Београду. Основну и средњу школу је завршио у Београду. Студије на Медицинском Факултету Универзитета у Београду је започео 1985 године. Титулу Доктора Медицине је стекао 1991 године на Медицинском Факултету Универзитета у Београду (просечна оцена 9.50). Специјализацију Опште Хирургије је завршио 1998 године на Медицинском Факултету у Београду. Магистрирао је на тему 'Компаративна анализа симултане каротидне и коронарне интервенције са и без примене вантелесног крвотока' 2009 године. Наредне 2010 године на Медицинском Факултету у Београду брани рад на тему 'Хируршки третман анеуризме аортног корена- компаративна анализа Бенталове операције и операције са пезервацијом аортног залиска' и тако стиче титулу субспецијалисте кардијалне хирургије. Провео је годину дана на усавршавању на Универзитетској клиници StLuc у Бриселу, Белгија 2002 године и наредне две године на Royal Melbourne клиници у Аустралији. 2012 године бива изабран за Клиничког Асистента на катедри за хирургију Медицинског Факултета Универзитета у Београду. Самостално је оперисао преко 2000 пацијената. Поља интересовања су везана за реконструктивну аортну хирургију, операције са презервацијом аортног залиска и операције због дисекције аорте. Био је активан учесник на мноштву домаћих и страних конгреса где је излагао више радова са великим успехом. Аутор и коаутор у више од 15 радова у престижним интернационалним часописима.

9. Прилози

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Slobodan Mićović

broj upisa _____

Izjavljujem


da je doktorska disertacija pod naslovom

Перспективно рандомизовано испитивање безбедности и ефикасности хируршке ревакуларизације миокарда после имплантације каротидног стента у односу на симултану каротидну и коронарну хируршку ревакуларизацију

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, _01.11.2015_____



Prilog 2.

**Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije
doktorskog rada**

Ime i prezime autora Slobodan Mićović

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada **Перспективно рандомизовано испитивање безбедности и ефикасности хирушке ревакуларизације миокарда после имплантације каротидног стента у односу на симултану каротидну и коронарну хируршку ревакуларизацију**

Mentor Prof Dr Predrag Milojević _____

Potpisani Slobodan Mićović _____

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu, 01.11.2015

Potpis doktoranda


Dr Slobodan Mićović

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Перспективно рандомизовано испитивање безбедности и ефикасности хируршке реваскуларизације миокарда после имплантације каротидног стента у односу на симултану каротидну и коронарну хируршку реваскуларизацију

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

U Beogradu, 01.11.2015

Potpis doktoranda


Dr Slobodan Mićović

Списак Скраћеница:

КАС – каротидно стентирање
КЕА- каротидна ендартеректомија
КАБГ- коронарна хируршка ревакуларизација
ЛАД- предња десцендентна грана леве коронарне артерије
МСЦТ- мултислајсна компјутеризована томографија
МРИ- нуклеарна магнетна резонанца
ЛМ- главно стабло леве коронарне артерије
НУНА- Њујоршка класификација по тежини срчане симптоматологије
НАСЦЕТ- Северно-Америчка студија о симптоматској каротидној ендартеректомији
ИВУС- интраваскуларни ултразвук
ОЦТ-оптичка кохерентна томографија
ДУС-доплер ултразвучна томографија
ЛИТА- лева унутрашња торакална артерија
КАБ- коронарна артеријска болест
ОПКАБ- коронарна ревакуларизација на куцајућем срцу
БИТА- двострука ревакуларизација са унутрашњом торакалном артеријом
РИТА- десна унутрашња торакална артерија
СВГ- велика сафенска вена
ЕПД- антиемболијска заштита
ЕФ- ејекциона фракција срца
АЦТ- активирано време коагулације
ИЈ- интернационалне јединице
РИНД- реверзибилни исхемијски неуролошки дефицит
ЦВИ- церебро васкуларни инзулт
ЕКГ- електрокардиограм
ЦК МБ- креатин киназа- миокард специфична
ИМ- инфаркт миокарда